

TARTU ÜLIKOOL
MATEMAATIKA-INFORMAATIKATEADUSKOND
MATEMAATIKA INSTITUUT
MATEMAATIKA ERIALA

Heleri Melsas

Epideemia leviku matemaatilised mudelid
Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendaja: dotsent Ella Puman

Tartu 2015

Epideemia leviku matemaatilised mudelid

Bakalaureusetöö
Heleri Melsas

Lühikokkuvõte. Vaadeldav bakalaureusetöö annab ülevaate epideemia leviku modelleerimisest, selle juurde kuuluvatest mõistetest ja tähistustest ning erinevatest mudelitüüpidest. Töös on toodud erinevatele viiruse tüüpidele vastavad diferentsiaalvõrrandid ja mudelid, mis on koostatud programmiga Stella. Graafikute ning tabelite abil on selgitatud mudelite ning vaatlusandmete kõrvutamise vajalikkust. Lisaks on seagripi mudeli põhjal näidatud, et epideemia ennetamiseks on oluline lasta ennast vaktsineerida ning haigestumise korral tuleks jääda kogu nakkusliku perioodi ajaks koju.

Märksõnad. Matemaatiline modelleerimine, Stella, SI, SEIR, viirus, gripp, H1N1, seagripp, epideemia, vaktsineerimine, isolatsioon.

Mathematical models of the spread of epidemics

Bachelor's thesis
Heleri Melsas

Abstract. This Bachelor thesis gives an overview of modelling the spread of epidemic, terms and notations associated with it and different model types. Differential equations and models for different virus types are also given in this thesis, these models are composed with modelling program Stella. Using graphs and tables, the necessity of comparing models with observational data is explained. Additionally, by means of swine flu model, it is shown that it is important to get yourself vaccinated in order to prevent epidemics. Furthermore, in case of illness, entire infectious period should be spent at home.

Keywords. Mathematical modelling, Stella, SI, SEIR, virus, flu, H1N1, Swine flu, epidemics, vaccinating, isolation.

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Epideemia leviku matemaatiline modelleerimine	5
1.1 Stohhastilised ja deterministlikud modelid	5
1.2 Modelid ja tähistused	5
1.3 Modelleerimine Stellas	6
2 SI mudel	8
2.1 SI mudeli kirjeldus	8
2.2 Lihtne epideemia mudel	11
2.3 SI mudeli arendus	12
2.4 Kahe nakkusliku populatsiooniga mudel	14
2.4.1 Viiruse tüved	17
2.4.2 Kontaktimäär	18
3 $SEIR$ mudel	23
3.1 $SEIR$ mudeli kirjeldus	23
3.2 Lihtne epideemia mudel	24
3.3 $SEIR$ mudeli arendus	25
3.3.1 Nakatumismäär	27
3.3.2 Kontaktimäär	28
3.4 H1N1 ehk seagripi leviku mudel	29
3.4.1 H1N1 leviku mudel	29
3.4.2 Mudeli täiendus: Vaksineerimine	32
3.4.3 Mudeli täiendus: Kokkupuute piiramine	33
3.4.4 Tartu Ülikooli Matemaatika-informaatikateaduskonna näide	36
Kokkuvõte	38
Kirjandus	39
Lisad	40
Lisa 1: Lihtsa SI mudeli programmikood Stellas	40
Lisa 2: SI mudeli arenduse programmikood Stellas	40
Lisa 3: Kahe populatsiooniga SI mudeli programmikood Stellas	40
Lisa 4: Lihtsa $SEIR$ mudeli programmikood Stellas	41
Lisa 5: $SEIR$ mudeli arenduse programmikood Stellas	42
Lisa 6: H1N1 mudeli programmikood Stellas	43
Lisa 7: Täiendatud H1N1 mudeli programmikood Stellas	44

Sissejuhatus

Käesolev töö on peamiselt referatiivne ning selle eesmärk on esitada epideemia leviku modelleerimise põhitõed, leida meetodid ennustamiseks haiguse tulevast kulgu ning aru saada, kuidas on meil endil võimalik haiguse levikut kontrollida. Eesmärkide saavutamiseks koostatakse modelleerimisprogrammi Stella abil erinevatele epideemia tüüpidele vastavaid mudeleid ning analüüsitakse neid. Modelleerimisel saadud tulemused on esitatud tabelite ja graafikutena ning mudelitele vastavad programmikoodid on toodud lisades.

Töö koosneb kolmest peatükist. Esimene peatükk on sissejuhatav. Kõigepealt vaadeldakse epidemioloogia käsiraamatule [1] toetudes deterministlike ja stohhastiliste mudelite erinevusi ning nende valikupõhimõtteid. Seejärel tutvustatakse magistritöö [2] abil epideemia modelleerimise eesmärke ning tuuakse välja olulisemad mõisted ja tähistused, mida töös on kasutatud. Lisaks antakse raamatu [3] abil põgus ülevaade modelleerimispaketist Stella.

Teises peatükis vaadeldakse lähemalt SI mudelit. Kõigepealt tutvustatakse magistritöö [2] ja uurimistöö [4] abil teooriat ning leitakse valemid haigusele vastuvõtlike inimeste arvu, haigestunute arvu ning epideemia lõpu leidmiseks. Seejärel vaadeldakse konstantse suurusega populatsiooniga SI mudelit, mida lahendatakse nii analüütiliselt, kui ka numbriliselt. Sellele järgneb raamatust [5] pärinevate SI mudeli arenduse ning kahe nakkusliku populatsiooniga mudeli numbriline lahendamine.

Kahe nakkusliku populatsiooniga mudeli juures vaadeldakse eraldi kahe erineva tüvega viiruse (piisknakkuse ja kontaktnakkuse) dünaamikat. Lisaks analüüsitakse kontaktimäära valiku olulisust nakkuse modelleerimisel.

Kolmas peatükk keskendub $SEIR$ mudelile. Kõigepealt tutvustatakse raamatu [6] abil $SEIR$ mudeli juurde kuuluvaid mõisteid ning uurimistööle [4] toetudes tuuakse välja konstantse suurusega populatsiooni mudelile vastavad diferentsiaalvõrrandite süsteemid. Seejärel vaadeldakse konstantse suurusega populatsiooni $SEIR$ mudelit, $SEIR$ mudeli arendust [3] ning seagripi mudelit [7].

Seagripi mudeli juures uuritakse erinevate meetodikate (vaktsineerimine, isolatsioon) efektiivsust viiruse leviku pidurdamisel kõrgkooli tudengite populatsiooni näitel. Lisaks on välja toodud epideemia võimalikud tüsistused [8] ning H1N1 vaktsiinide kohane info [9].

1 Epideemia leviku matemaatiline modelleerimine

Epideemiate modelleerimine on suure tähtsusega ülesanne inimühiskonna jaoks. Bioloogiliste, sotsiaalsete, majanduslike ning geograafiliste seoste keeruline suhe, mis võib epideemia levikule kaasa aidata, või vastupidi, selle hoogu pidurdada, muudab dünaamilise modelleerimise hindamatuks tööriistaks erinevate haiguste leviku analüüsimisel. [3]

1.1 Stohhastilised ja deterministlikud mudelid

Nakkushaiguste leviku uurimiseks populatsioonis kasutatakse peamiselt kahte tüüpi mudeleid: deterministlikke ja stohhastilisi.

Stohhastilised mudelid baseeruvad haigusega kokku puutumise, haigestumise ja muude faktorite esinemiste tõenäosuste varieerimisel. See tähendab, et kasutatav lähteandmete hulk võib olla suur. Need mudelid annavad parema ettekujutuse üksikisiku tasemel modelleerimisest, võttes arvesse väikese populatsiooni, kus iga inimene mängib mudelis tähtsat rolli. Selliseid mudeleid kasutatakse riskide hindamiseks.

Deterministlikes mudelites on parameetriteks fikseeritud väärtused. Sellisel juhul väljastab mudel keskmise tulemuse, mis on mõjutatud vaid sisendväärtustest, ning samade parameetrite korral on tulemus alati sama. Arvutamiskiirus on seda tüüpi mudelitel kiire ning suurtele populatsioonidele, kus keskmine tulemus on piisav, on deterministlik mudel ideaalne. Seevastu väikeste populatsioonide jaoks, kus juhuslikel sündmustel on suur mõju ja tulemused on harva keskmised, on deterministlikud mudelid vähemtähtsad.

Enamik seni kasutatud nakkushaiguste käitumist kirjeldavatest mudelitest on deterministlikud, sest need nõuavad vähem andmeid, on lihtsasti koostatavad, ning on olemas vajalikud arvutitarkvarad.

1.2 Mudelid ja tähistused

Epideemia modelleerimisel on kolm peamist eesmärki. Esimeseks eesmärgiks on mõista, kuidas epideemia levib. Sellest arusaamiseks on vaja matemaatilist struktuuri. Teiseks eesmärgiks on ennustada haiguse kulgu tulevikus ning kolmandaks eesmärgiks on aru saada, kuidas me saame kontrollida epideemia levikut (haridus, vaksineerimine, isolatsioon). Usaldusväärse mudeli loomiseks ning kontrollmeetodite arendamiseks usaldusväärsete prognooside tegemiseks peame kindlad olema,

et meie mudel kirjeldab epideemiat täpselt ning sisaldab kõiki selle iseärasusi. Seega peab mudeli loomisel kontrollima, kas selle töö ühtib vaatlusandmetega.

Et modelleerida haiguse levikut populatsioonis, jagame populatsiooni eraldiseisvateks rühmadeks ning uurime nende suuruste muutumist ajas. Sobiva klassijaotuse valimine sõltub konkreetse haiguse olemusest ja mudeli eesmärgist. Epidemioloogilisi klasse tähistatakse tähtedega S , E , I ja R .

Klass S (*susceptibles*) tähistab haigusele vastuvõtlikke inimesi, ehk inimesi, kes ei ole haigusele immuunsed ning seega võivad nakatuda. Kui haigusele vastuvõtlik isik puutub kokku haige isikuga ning saab viiruse, siis liigub ta klassi E (*exposed*), mis tähistab haigusega kokku puutunud isikuid, kellel ei ole haigus veel sümptomitena avaldnud ning kes üldjuhul ei ole veel nakkusohtlikud. Kui haiguse peiteperiood läbi saab, liiguvad need isikud haigete inimeste rühma I (*infectious*). Haiguse läbipõdemisel toimub liikumine viimasesse klassi, paranenud, mida tähistatakse tähega R (*recovered*). Sinna kuuluvad inimesed, kes on omandanud püsiva immuunsuse. Epideemia mudeleid tähistatakse vastavalt klasside vahelisele liikumisele: SI , SIS , SIR , $SIRS$, $SEIR$, $SEIRS$, SEI , $SEIS$. Põhilised töös kasutatud tähistused on toodud tabelis 1.1.

Tähistused	
S	Haigusele vastuvõtlike ehk mitteimmuunsete arv
E	Nakatunute arv
I	Haigestunute arv
R	Taastunute arv
β	Haiguse levikuks piisav kontaktimäär
$1/\varepsilon$	Keskmine haiguse peiteperiood
$1/\gamma$	Keskmine haiguse kestvus
δ	Haigusest paranemise tõenäosus
N	Populatsiooni suurus

Tabel 1.1: Tähistused.

1.3 Modelleerimine Stellas

Isendite liikumise kirjeldamiseks epidemioloogiliste klasside vahel kasutatakse diferentsiaalvõrrandeid. Mõnikord kahjuks ei õnnestu diferentsiaalvõrrandeid analüütiliselt lahendada, kuid numbriline lahendamine on siiski võimalik. Modelleerimistarkvara Stella realiseerib järgnevates peatükkides toodud mudeleid diferentsiaal-

võrrandeina ning integreerib neid numbriliselt, kasutades selleks Euleri, Runge-Kutta 2. järku või Runge-Kutta 4. järku meetodit.

Stellas on mudelite loomiseks neli peamist mudeli elementi:

1. Põhimuutujad (*stock*) - muutujad, mis muutuvad ajas (otsitavad) ning nendeks võivad olla kõik muutujad, millel on olemas algväärtus;
2. Juhtimised (*flow*) - põhimuutujate tuletised, ajas muutuva mudeli korral muudavad nad põhimuutujat iga ajasammu järel;
3. Juhtimismuutujad (*converter*) - mudeli koostamiseks vajalikud konstandid ja parameetrid;
4. Viidad (*connector*) - seovad muutujaid valemitega.

Joonisel 1.1 on kuvatud elementide põhitüübid vastavalt eelnenud nummerdusele.



Joonis 1.1: Stella elementide põhitüübid.

2 SI mudel

2.1 SI mudeli kirjeldus

SI mudel on kõigi epideemia mudelite hulgast kõige lihtsam. Jaotame populatsiooni vaid haigusele vastuvõtlikeks ($S(t)$) ja haigeteks ($I(t)$). Eeldame, et haigus on väga nakkav, kuid mitte eriti tõsine, st nakkusohklikud inimesed püsivad haigusele vastuvõtlike inimestega kontaktis kogu aja $t \geq 0$ vältel. Lisaks eeldame, et nakatunud jätkavad haiguse levitamist kuni epideemia lõpuni, populatsiooni suurus on konstant ($S(t) + I(t) = N$) ja homogeenne segu populatsioonist, st kõigi populatsiooni liikmete vahelise kontakti toimumine on võrdvõimaliku tõenäosusega. [2]

Haigustekitaja levib haigestunud indiviidilt λ isikule ajaühikus, kuid nakatumine toimub ainult haige ja mitteimmuunse isiku vahelisel kontaktil. Populatsioonis suurusega N on tõenäosus, et haigus kandub haigelt vastuvõtlikule $S/(N - 1)$. Seega on uute nakatumiste arv ajaühikus $\lambda I [S/(N - 1)]$ ehk $[\lambda/(N - 1)]IS$. [4]

Kui tähistame haiguse levikuks piisavat kontaktimäära (edaspidises tekstis lühendatult kontaktimäär)

$$\frac{\lambda}{N - 1} = \beta,$$

siis on uute nakatumiste arv ajaühikus βIS . Vastavad diferentsiaalvõrrandid avalduvad järgmiselt:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t), \quad (2.1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t), \quad (2.2)$$

kus

$$N = S(t) + I(t)$$

ehk

$$I(t) = N - S(t) \quad (2.3)$$

ning asendades (2.3) võrrandisse (2.1), saame

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta [N - S(t)] S(t).$$

Tegemist on eralduvate muutujatega mittelineaarse hariliku diferentsiaalvõrrandiga, seega saame

$$\frac{1}{[N - S(t)] S(t)} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta. \quad (2.4)$$

Lahutame murru osamurdude summaks:

$$\frac{1}{[N - S(t)] S(t)} = \frac{A}{N - S(t)} + \frac{B}{S(t)},$$

siis

$$\frac{1}{[N - S(t)] S(t)} = \frac{AS(t) + B[N - S(t)]}{[N - S(t)] S(t)},$$

millest saame, et

$$A = B = \frac{1}{N}.$$

Seega avaldub võrrand (2.4) kujul

$$\frac{1}{N} \left[\frac{1}{N - S(t)} + \frac{1}{S(t)} \right] \frac{dS(t)}{dt} = -\beta$$

ehk

$$\left[\frac{1}{N - S(t)} + \frac{1}{S(t)} \right] dS(t) = -N\beta dt.$$

Integreerimise tulemusena saame

$$-\ln |N - S(t)| + \ln |S(t)| = -N\beta t + C,$$

järelikult

$$\ln \left| \frac{S(t)}{N - S(t)} \right| = -N\beta t + C. \quad (2.5)$$

Kuna $S(t) \geq 0$ ja $N - S(t) \geq 0$ mistahes positiivse t korral, siis võime valemi (2.5) asemel kirjutada:

$$\ln \frac{S(t)}{N - S(t)} = -N\beta t + C.$$

Leiame algtingimuse $S(0) = S_0$ abil integreerimiskonstandi C väärtuse:

$$\ln \frac{S_0}{N - S_0} = -N\beta 0 + C$$

ning järelikult

$$C = \ln \frac{S_0}{N - S_0}.$$

Seega oleme saanud, et

$$\ln \frac{S(t)}{N - S(t)} - \ln \frac{S_0}{N - S_0} = -N\beta t$$

ehk

$$\ln \frac{S(t)(N - S_0)}{[N - S(t)] S_0} = -N\beta t.$$

Järelikult

$$e^{-\beta Nt} = \frac{S(t)(N - S_0)}{S_0 [N - S(t)]},$$

millest sulgude avamisel saame

$$e^{-\beta Nt} = \frac{NS(t) - S(t)S_0}{NS_0 - S(t)S_0}.$$

Kirjutame selle kujul

$$e^{-\beta Nt} [NS_0 - S(t)S_0] = NS(t) - S(t)S_0,$$

siis sulgude avamisel saame

$$Ne^{-\beta Nt} S_0 - e^{-\beta Nt} S(t)S_0 = NS(t) - S(t)S_0$$

ning seega

$$S(t) [S_0 - N - S_0 e^{-\beta Nt}] = -Ne^{-\beta Nt} S_0.$$

Järelikult avaldub haigusele vastuvõtlike inimeste arv kujul:

$$S(t) = \frac{-Ne^{-\beta Nt} S_0}{S_0 - N - S_0 e^{-\beta Nt}}$$

ehk

$$S(t) = \frac{S_0 N}{S_0 + (N - S_0)e^{\beta Nt}}$$

Analoogiliselt (läbi tehtud ka magistriritöös "*The mathematics of infectious diseases*" [2], lk 15-16) saame võrrandist (2.2) algtingimusel $I(0) = I_0$ nakatunute arvu

$$I(t) = \frac{I_0 N}{I_0 + (N - I_0)e^{-\beta Nt}}. \quad (2.6)$$

Näeme, et haigete inimeste arv I läheneb protsessis $t \rightarrow \infty$ asümptootiliselt populatsiooni koguarvule N . Seega lähevad selles mudelis kõik vastuvõtlikud lõpuks üle nakkavate rühma, kõik inimesed haigestuvad ning matemaatilises mõttes epideemia lõppeb. Praktikas ei ole aga võimalik lõpmatult pikka ajaperioodi vaadelda ning seega tekib küsimus, millal epideemia oma praktilise lõpu saab. Määrame epideemia lõppemise ajaks T_1 nii, et $I(T_1) = N - 1$, st kui nakatunute arv on oma ülempiirist ühe isiku kaugusel. Valemist (2.6) saame:

$$\frac{I_0 N}{I_0 + (N - I_0)e^{-\beta NT_1}} = N - 1$$

ehk

$$I_0 N = (N - 1)I_0 + (N - 1)(N - I_0)e^{-\beta N T_1}.$$

Seega

$$\ln \frac{I_0 N - (N - 1)I_0}{(N - 1)(N - I_0)} = -\beta N T_1,$$

millest sulgude avamisel saame

$$\ln \frac{I_0 N - I_0 N + I_0}{(N - 1)(N - I_0)} = -\beta N T_1$$

ehk

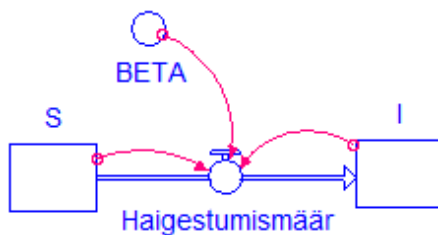
$$\ln \frac{I_0}{(N - 1)(N - I_0)} = -\beta N T_1,$$

millest

$$T_1 = \frac{1}{\beta N} \ln \frac{(N - 1)(N - I_0)}{I_0}. \quad (2.7)$$

Järelikult epideemia lõpp on leitav valemiga (2.7). [2]

2.2 Lihtne epideemia mudel

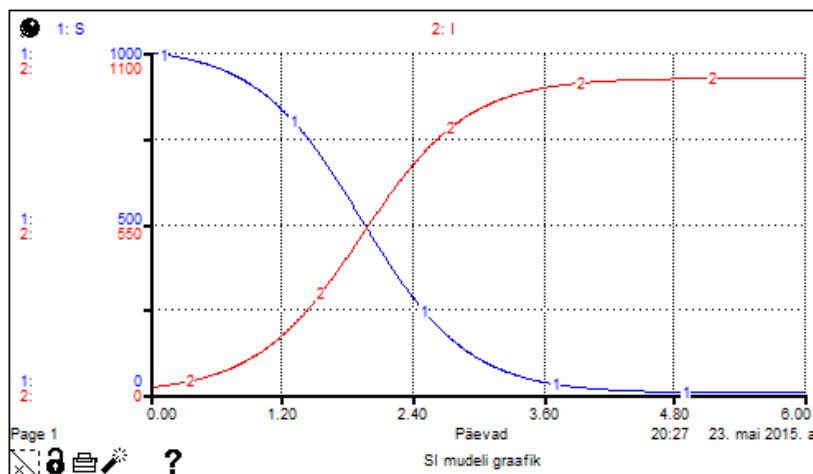


Joonis 2.1: Lihtsa SI mudeli skeem.

Joonisel 2.1 on toodud võrranditele (2.1) ja (2.2) vastava epideemia mudeli skeem modelleerimisprogrammis Stella. Olgu meil populatsioon, kus on 1020 liiget, kellest 20 on haigestunud (I) mingisse viirusesse ning ülejäänud 1000 on selle viiruse suhtes vastuvõtlikud (S). Seame haiguse levitamiseks piisavaks kontaktimääraks $\beta = 0,002$. Määrame mudeli ajasammuks $DT = 0,01$ ja lahendusmeetodiks Runge-Kutta 4. järku meetodi.

SI mudeli graafikult (joonis 2.2) võime näha, et epideemia vaibub viienda-kuuenda ajahetke vahel, kuid täpset ajahetke on graafiku järgi raske määrata. Tuletame siinkohal meelde, et epideemia lõpuks loeme ajahetke, mil haigestunute arv on

oma ülempiirist 1 isiku kaugusel. Tabelist 2.1 on selge, et epideemia saab oma lõpu ajahetkel 5,32, mida toetab ka valem (2.7).



Joonis 2.2: Lihtsa SI mudeli graafik.

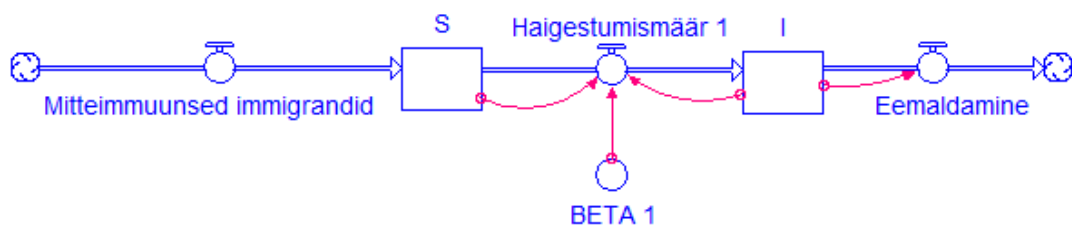
Päevad	S	I
5,27	1,09	1018,91
5,28	1,07	1018,93
5,29	1,05	1018,95
5,30	1,03	1018,97
5,31	1,01	1018,99
5,32	0,99	1019,01
5,33	0,97	1019,03
5,34	0,95	1019,05
5,35	0,93	1019,07
5,36	0,91	1019,09
5,37	0,89	1019,11
5,38	0,87	1019,13

Tabel 2.1: Epideemia lõpp.

2.3 SI mudeli arendus

Selles peatükis koostatud mudel ja sellele järgnev täiendus põhineb raamatul “*Modeling Dynamic Biological Systems*” [5]. Selles mudelis modelleerime nakkushaiguse

levikut populatsioonis. Me eeldame, et mudeli töö alguses on ette antud juba nakatunud inimeste arv I , kes võivad haiguse vastuvõtlike inimeste grupile S edasi anda. Me ei modelleeri detailselt haigustekitajaid nagu viirused ja bakterid, sest see oleks ebapraktiline, kui me tahame oma mudelit päris haiguste peal kasutada. Miljardite haigusetekitajate, mis võivad põhjustada mõne konkreetse haiguse puhangu, jälgimine on praktiliselt võimatu. Seega me ei modelleeri otseselt üksikuid haigustekitajaid, vaid tegeleme nende ühiste tagajärgedega.



Joonis 2.3: Arendatud SI mudeli skeem.

Joonisel 2.3 toodud mudelis on populatsiooni suurus ajas muutuv. Haigusele vastuvõtlike rühma S toimub sissevool läbi mitteimmuunsete immigrantide sissepärande. Lisaks eeldame, et haiguse saanud isikud omandavad lõpuks immuunsuse. Seetõttu eemaldame need isikud haigete rühmast I , lastes neil simulatsioonist väljuda, kuna nad ei oma haiguse levikule edaspidi mingit mõju.

Tähistame juhtimise “Mitteimmuused immigrandid” sümboliga η ning juhtimise “Eemaldamine” sümboliga θ , siis avalduvad mudelile vastavad diferentsiaalvõrrandid kujul:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \eta - \beta_1 I(t)S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta_1 I(t)S(t) - \theta.\end{aligned}$$

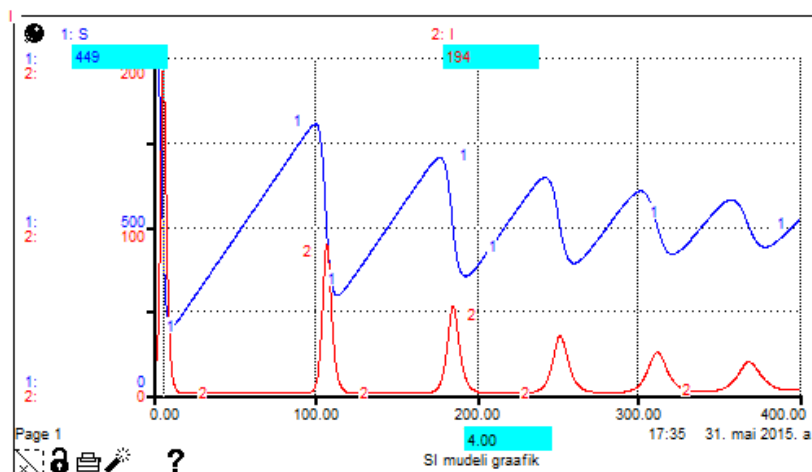
Mudelisse immigreerub 7 isikut ajaühikus. Rühmade S ja I algväärtused on

$$S(0) = 1000$$

ja

$$I(0) = 20$$

ning haiguse levitamiseks piisavaks kontaktimääraks β_1 on 0,002.



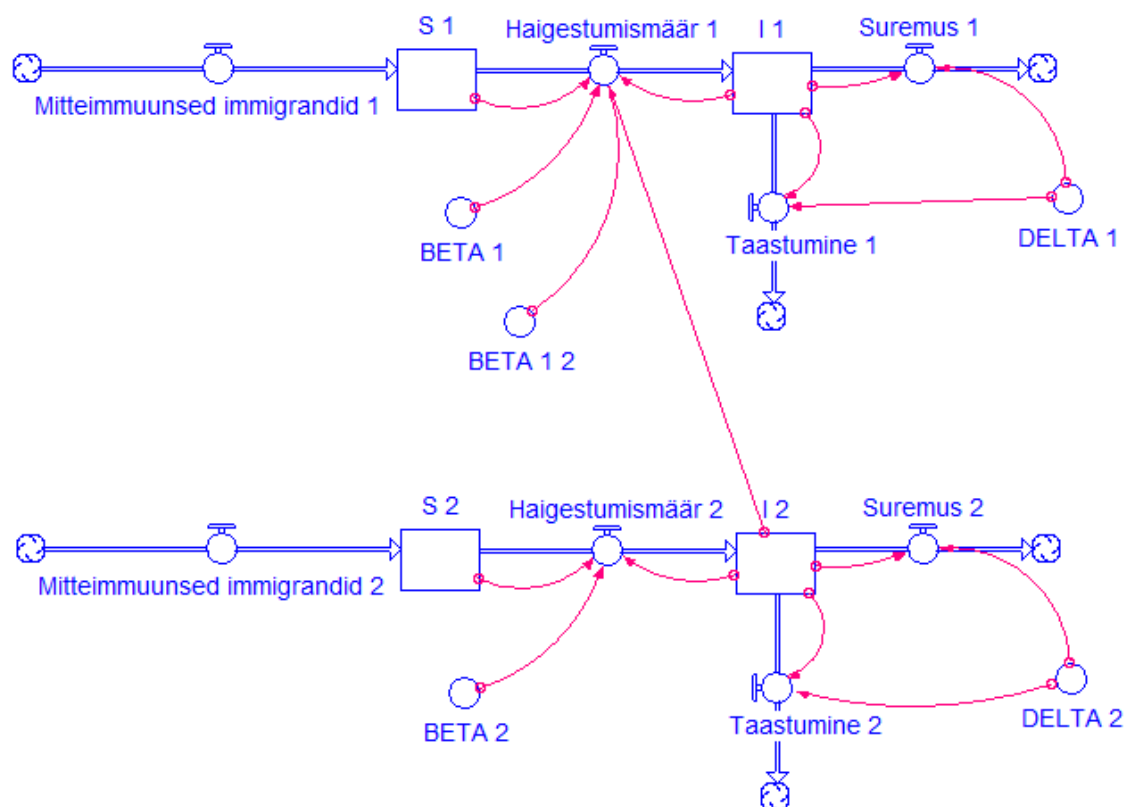
Joonis 2.4: Vastuvõtlikud (S) ja haiged (I).

Jooniselt 2.4 võme näha, et esialgne epideemia laine on kõige tõsisem, tuues oma haripunkti (ajahetkel 4) kaasa 194 inimese haigestumise, seejuures selle epideemia hoo lõppedes on populatsioonis vaid veidi üle 200 inimese, kes haigusega kokku puutunud ei ole. Kõik järgnevad epideemia lained on järjest vähem tõsised, nakatumiste arv jääb kõigil juhtudel igal ajahetkel alla üheksakümne.

2.4 Kahe nakkusliku populatsiooniga mudel

Arendame nüüd eelmises peatükis olnud mudelit ning eeldame, et haigus levib kokupuutel viirusega, mida võib edasi kanda sama populatsiooni liige või hoopiski teise liigi esindaja. Sellise haiguse leviku näideteks on Marburgi ja Ebola viirused, mis lisaks inimeste vahelisele kontaktile võivad levida ka ahvilt inimestele. Siin modelleerime juhtu, kus viiruse liikumine toimub ühesuunaliselt: teisest populatsioonist esimesse. Lisaks vaatleme selles mudelis ka haiguse surmavust. Mudelile vastavad diferentsiaalvõrrandid avalduvad kujul:

$$\begin{aligned}\frac{dS_1(t)}{dt} &= \eta_1 - \beta_1 I_1(t) S_1(t) - \beta_{12} S_1(t) I_2(t), \\ \frac{dI_1(t)}{dt} &= \beta_1 I_1(t) S_1(t) + \beta_{12} S_1(t) I_2(t) - (1 - \delta_1) I_1(t) - \delta_1 I_1(t), \\ \frac{dS_2(t)}{dt} &= \eta_2 - \beta_2 I_2(t) S_2(t), \\ \frac{dI_2(t)}{dt} &= \beta_2 I_2(t) S_2(t) - \beta_{12} S_1(t) I_2(t) - (1 - \delta_2) I_2(t) - \delta_2 I_2(t).\end{aligned}$$



Joonis 2.5: Kahe nakkusliku populatsiooni SI mudeli skeem.

Olgu joonisel 2.5 kujutatud mudelis mitteimmuunsete immigrantide arv esimeses populatsioonis 7 ja teises 10, ülejäänud muutujate väärtused on toodud tabelis 2.2.

Muutuja	Väärtus	Seletus
$S_1(0)$	1000	Populatsiooni 1 esialgne haigusele vastuvõtlike inimeste arv
$I_1(0)$	5	Populatsiooni 1 esialgne haigete arv
β_1	0.008	S_1 ja I_1 vaheline kontaktimäär
δ_1	0.065	Haigusest taastumise tõenäosus populatsioonis 1
$S_2(0)$	1000	Populatsiooni 2 esialgne haigusele vastuvõtlike inimeste arv
$I_2(0)$	20	Populatsiooni 2 esialgne haigete arv
β_2	0.003	S_2 ja I_2 vaheline kontaktimäär
β_{12}	0.00015	S_1 ja I_2 vaheline kontaktimäär
δ_2	0.2	Haigusest taastumise tõenäosus populatsioonis 2

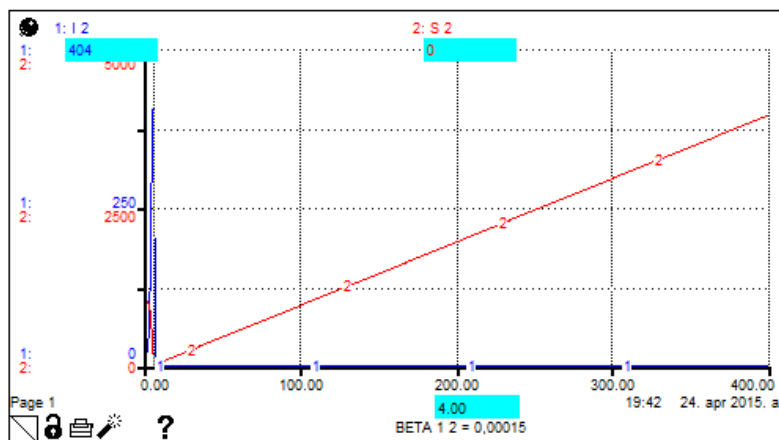
Tabel 2.2: Algväärtused ja mudelis kasutatud konstandid.

Viirusesse haigestumise määrad populatsioonides avalduvad seostena:

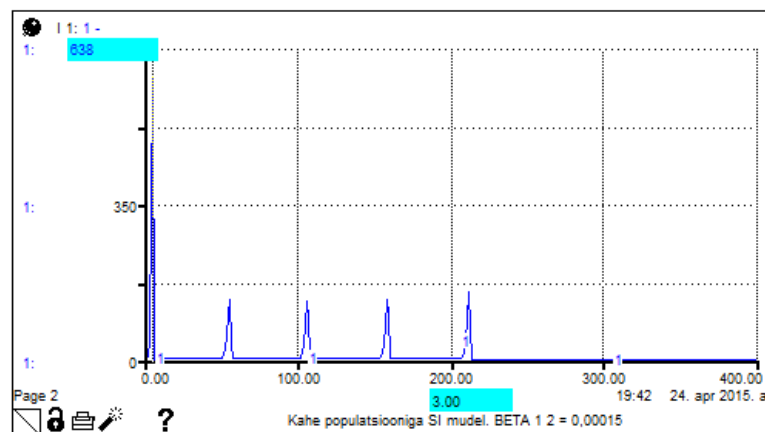
$$\text{Haigestumismäär}_1 = \beta_1 S_1(t) I_1(t) + \beta_{12} S_1(t) I_2(t),$$

$$\text{Haigestumismäär}_2 = \beta_2 S_2(t) I_2(t).$$

Vaatleme kõigepealt jooniselt 2.6, mis toimub teises populatsioonis. Ajahetkeks 4 on kõik populatsiooni 2 liikmed haiguse saanud ning seeläbi ei ole populatsioonis enam haigusele vastuvõtlikke isendeid, igal järgneval ajahetkel lisandub küll populatsiooni 10 mitteimmuunset immigranti, kuid kuna haigeid enam populatsioonis ei ole, siis ei ole ka haiguse levitajaid. Seega alates ajahetkest 5 teine populatsioon esimesele enam mõju ei avalda.



Joonis 2.6: Muutused populatsioonis 2, kui $\beta_{12} = 0,00015$.

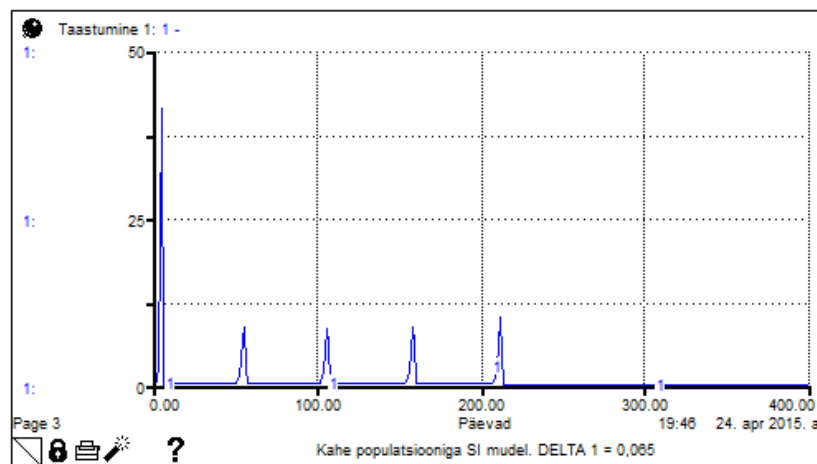


Joonis 2.7: Haigestumiste arv populatsioonis 1, kui $\beta_{12} = 0,00015$

Jooniselt 2.7 näeme, et populatsioonis 1 on esmane haiguspuhang teise populatsiooni mõjutuste tõttu tõsine, tuues kaasa üle 600 inimese haigestumise esimeses haiguspuhangus. Sellele järgnevad epideemiapuhangud toimuvad ühtlasemate intervallidega ning on väiksema amplituudiga. Peale viit haiguse puhangut haigus hääbub ning kaob ka populatsioonist 1.

2.4.1 Viiruse tüved

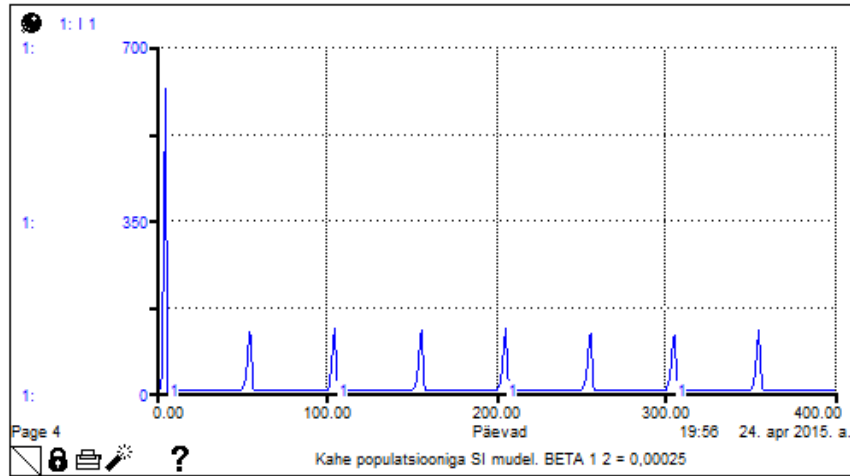
Oletame, et tabelis 2.2 toodud parameetrid esindavad ühte kahest viiruse tüvest. Esimene viiruse tüvi, mis sai eespool ka juba modelleeritud, ei liigu ühest populatsioonist teise hõlpsasti, kuid kui nakatumine toimub, siis on tulemuseks väga väike ellujääjate määr (joonis 2.8). Sellise tüvega haigustesse toimub nakatumine läbi otsese kontakti kehavedelikega nagu näiteks sülg ja veri (HIV, B hepatiit).



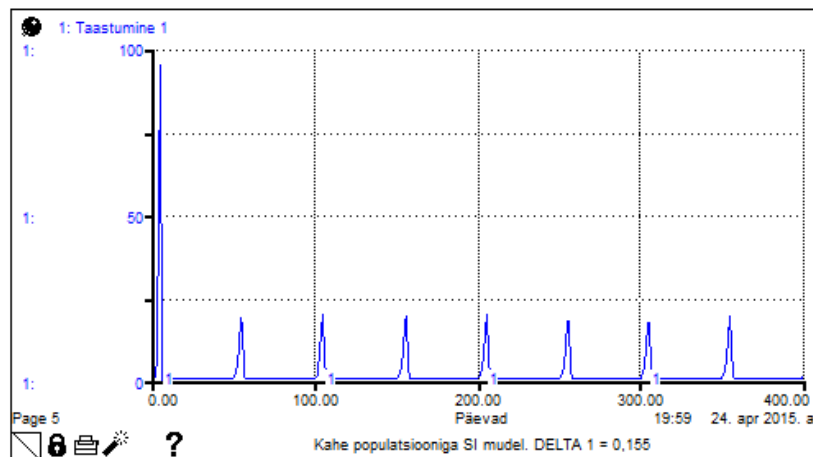
Joonis 2.8: Taastunute arv populatsioonis 1, kui $\delta_1 = 0,065$.

Võrdluseks, olgu teise haiguse tüveks piisknakkus, st haigus levib läbi õhu. Sellisesse haigusesse on tunduvalt kergem nakatuda, kuid need lõppevad harvem surmaga. Olgu meil $\beta_{12} = 0,00025$, $\delta_1 = 0,155$ ning kõik ülejäänud parameetrid samad nagu tabelis 2.2.

Võrreldes jooniseid 2.7 ja 2.9, näeme, et esimene haiguse puhang on mõlema tüve jaoks praktiliselt sama, kuid hilisem haiguse dünaamika on väga erinev. Teist tüüpi tüvedega haigused võivad populatsiooni kauaks püsima jääda, kuid seevastu ei ole nad niivõrd surmavad (joonis 2.10).



Joonis 2.9: Haigestumiste arv populatsioonis 1, kui $\beta_{12} = 0,00025$.



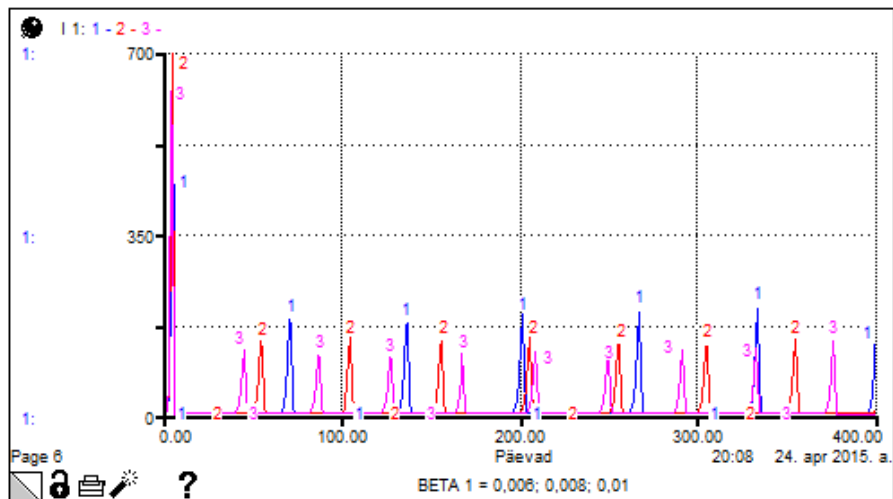
Joonis 2.10: Taastunute arv populatsioonis 1, kui $\delta_1 = 0,155$.

2.4.2 Kontaktimäär

Järgnevas vaatame, millist mõju avaldavad kontaktimäärade β_1 ja β_2 suurused nakatumiste arvule populatsioonis 1. Uurime seda piisknakkusega haiguse näitel, st $\beta_{12} = 0,00025$, $\delta_1 = 0,155$ ning kõik ülejäänud parameetrid jäävad muutumatuks.

Kõigepealt vaatleme, mida toob endaga kaasa kontaktimäära β_1 muutmine. Selleks katsetame kolme erinevat β_1 väärtust: $\beta_1 = 0,006$; $\beta_1 = 0,008$ ja $\beta_1 = 0,01$.

Jooniselt 2.11 ja tabelist 2.3 näeme, et esimesel juhul on esmane haigusepuhang kõige tõsisem ning ühes päevas haigestub kuni 767 inimest, samas kui juhul $\beta_1 = 0,01$ haigestub päevas maksimaalselt 538 inimest. Kuigi suurem kontaktimäär toob ühes päevas kaasa vähem haigestumisi, on see siiski tõsisem, sest epideemialained on tihedamad.



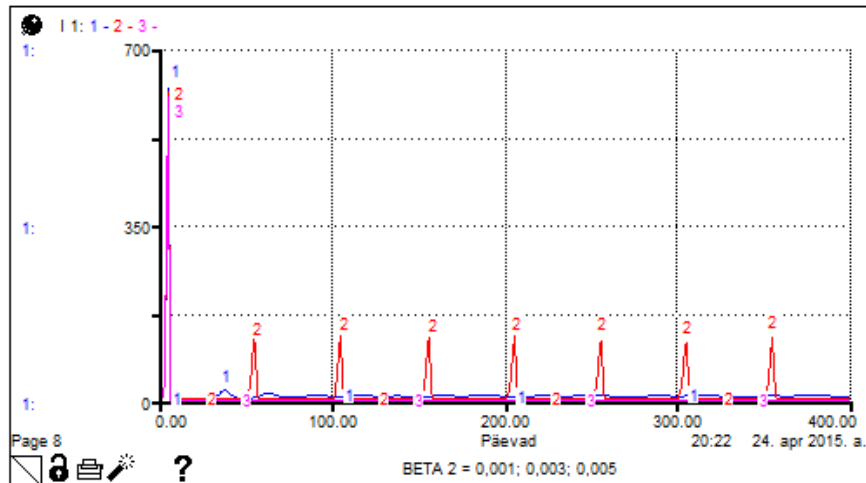
Joonis 2.11: β_1 tundlikkuse analüüsi graafik.

23:53 2. juu 2015. a. Table 1: p4 (BETA 1 = 0,008; 0,008; 0,01)				
Päevad	1: I 1	2: I 1	3: I 1	
0	5,00	5,00	5,00	
1	35,00	45,00	55,00	
2	218,70	380,75	537,88	
3	767,30	615,25	428,12	
4	0,00	0,00	0,00	
5	0,71	0,71	0,71	
6	0,06	0,08	0,09	
7	0,01	0,01	0,02	
8	0,00	0,00	0,01	
9	0,00	0,00	0,00	
10	0,00	0,00	0,00	
11	0,00	0,00	0,00	

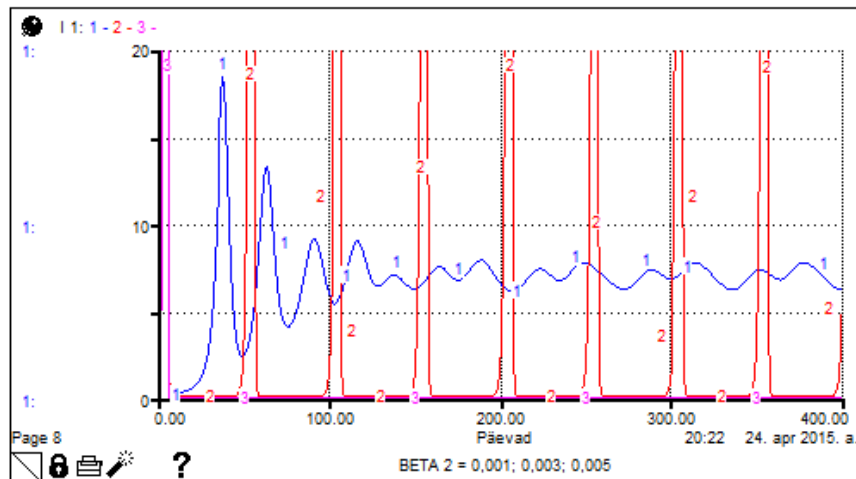
Tabel 2.3: β_1 tundlikkuse analüüsi arvulised tulemused.

Nüüd vaatleme muutuseid, mida toob endaga kaasa kontaktimäära β_2 muutmine. Katsetame kolme erinevat β_2 väärtust: $\beta_2 = 0,001$, $\beta_2 = 0,003$ ja $\beta_2 = 0,005$.

Joonistelt 2.12 ja 2.13 ning tabelist 2.4 näeme, et esimene epideemia laine on kõigil kolmel juhul väga sarnane, kuid haiguse edasine dünaamika on väga erinev. Esimesel juhul ($\beta_2 = 0,001$) on haigus pidevalt populatsioonis, igal ajahetkel haigestub alla 20 inimese ning suuremaid epideemia puhanguid ei ole. Teisel juhul ($\beta_2 = 0,003$) toimuvad epideemia puhangud üpris ühtlaste ajavahemike ning amplituutidega kogu vaadeldava perioodi vältel. Viimasel juhul ($\beta_2 = 0,005$) kaob haigus peale esimest epideemia puhanguit populatsioonist.



Joonis 2.12: β_2 tundlikkuse analüüs.

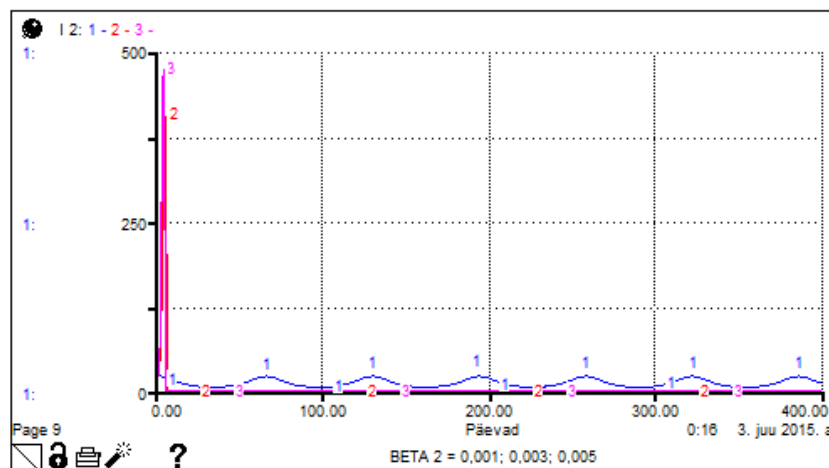


Joonis 2.13: Joonisel 2.12 oleva graafiku suurendus.

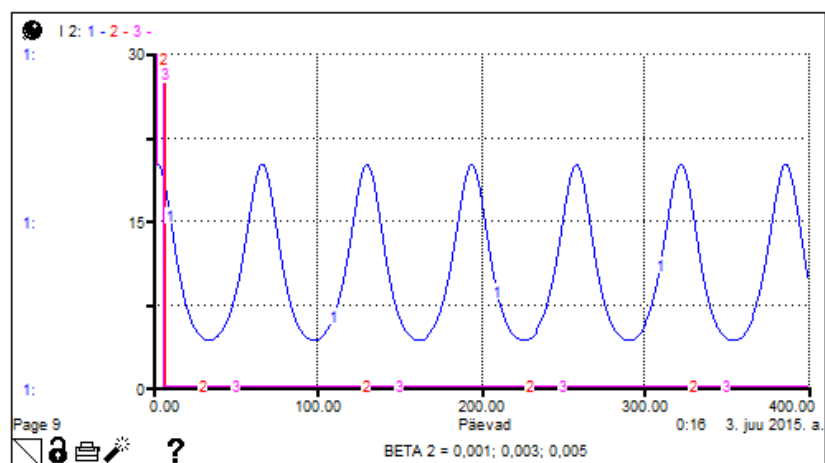
0:12 3. juu 2015. a. Table 1: p8 (BETA 2 = 0,001; 0,003; 0,005)				
Päevad	1: I 1	2: I 1	3: I 1	
0	5,00	5,00	5,00	
1	45,00	45,00	45,00	
2	351,13	380,75	370,37	
3	624,87	615,25	605,63	
4	0,00	0,00	0,00	
5	0,03	0,71	0,00	
6	0,07	0,08	0,00	
7	0,10	0,01	0,00	
8	0,14	0,00	0,00	
9	0,17	0,00	0,00	
10	0,21	0,00	0,00	
11	0,24	0,00	0,00	

Tabel 2.4: β_2 tundlikkuse analüüsi arvulised tulemused.

Vaatleme, mis toimub samal ajal populatsioonis 2 (joonised 2.14-2.15 ja tabel 2.5). Esimesel juhul ($\beta_2 = 0,001$) püsib haigus kogu vaadeldava ajaperioodi vältel populatsioonis 2 ning seeläbi mõjutab igal ajahetkel otseselt haigestumist populatsioonis 1. Kahel teisel juhul omandavad kõik populatsiooni 2 liikmed esimese epideemia lõpuks haiguse ning seeläbi haigusele vastuvõtlikke isendeid populatsioonis enam ei ole ning haigus kaob populatsioonist 2.



Joonis 2.14: Muutused populatsioonis 2 β_2 tundlikkuse analüüsil.



Joonis 2.15: Joonisel 2.14 oleva graafiku suurendus.

0:26 3. juu 2015. a. Table 1: p9 (BETA 2 = 0,001; 0,003; 0,005)				
Päevad	1: I 2	2: I 2	3: I 2	
0	20,00	20,00	20,00	
1	20,00	60,00	100,00	
2	19,80	171,00	455,00	
3	19,41	404,76	475,00	
4	18,84	404,24	0,00	
5	18,12	0,00	0,00	
6	17,29	0,00	0,00	
7	16,36	0,00	0,00	
8	15,38	0,00	0,00	
9	14,38	0,00	0,00	
10	13,38	0,00	0,00	
11	12,40	0,00	0,00	

Tabel 2.5: Populatsiooni 2 haigestunud isendite arvulised väärtused β_2 tundlikkuse analüüsil.

3 *SEIR* mudel

3.1 *SEIR* mudeli kirjeldus

Enne kui haigusele vastuvõtlik inimene on võimeline nakkusallikaga kokkupuutel saadud nakkust edasi kandma, võib vajalik olla teatud bioloogiline areng. See pealtnäha vaikne periood on latentsusperiood, mille pikkus sõltub konkreetsest haigusest. Latentsusperiood lõppeb, kui vaadeldav isik muutub teistele nakkusohhtlikuks. Isik siseneb nakkuslikku perioodi, mille pikkus võib varieeruda vastavalt viiruse intensiivsusele, ning muutub ohuks haigusele vastuvõtlikele inimestele. [6]

Sümptomite avaldumisel on võimalik haiget vastuvõtlikest eristada ning seeläbi vähendada temapoolset ohtu teistele. Mõne haiguse puhul võtab aga haigusetekitaja paljunemine kriitilise piirini, mil haigus peremeesorganismis tegelikult avaldub, aega. Seda aega nimetatakse haiguse peiteajaks või inkubatsiooniperioodiks.

On ilmne, et mida täpsemalt me haigust modelleerime, seda täpsema ülevaate me sellest saame. Seepärast uurime lisaks *SI* mudelile ka veel *SEIR* mudelit, millel on esimesega võrreldes kaks epidemioloogilist rühma lisaks. Üheks neist on rühm *E*, kuhu kuuluvad inimesed, kes on juba haiguse saanud, aga kellel ei ole veel sümptomid avaldunud. Need inimesed on nõ peiteperioodis. Teiseks rühmaks on rühm *R*, kuhu kuuluvad haigusest taastunud inimesed, kes on omandanud immuunsuse.

Eeldame, et populatsiooni suurus on konstant, st $N = S + E + I + R$ ning homogeenne segu populatsioonist. Siis vastavad diferentsiaalvõrrandid avalduvad järgmiselt:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t), \quad (3.1)$$

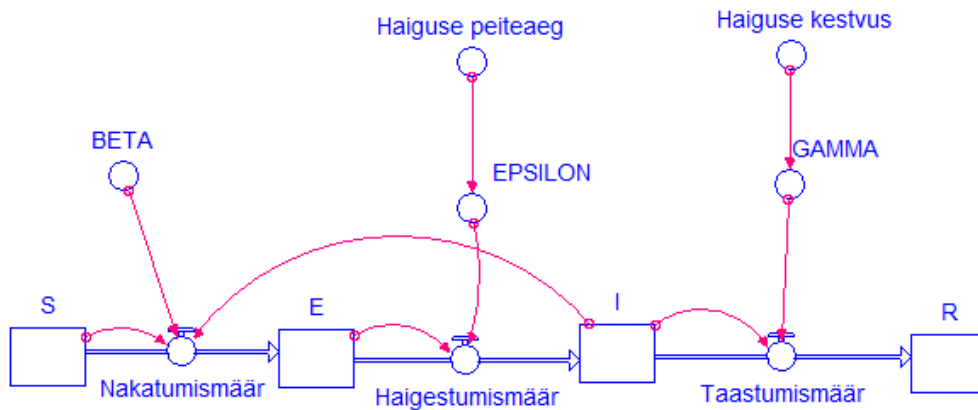
$$\frac{dE}{dt} = \beta S(t)I(t) - \varepsilon E(t), \quad (3.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon E(t) - \gamma I(t), \quad (3.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I(t). \quad (3.4)$$

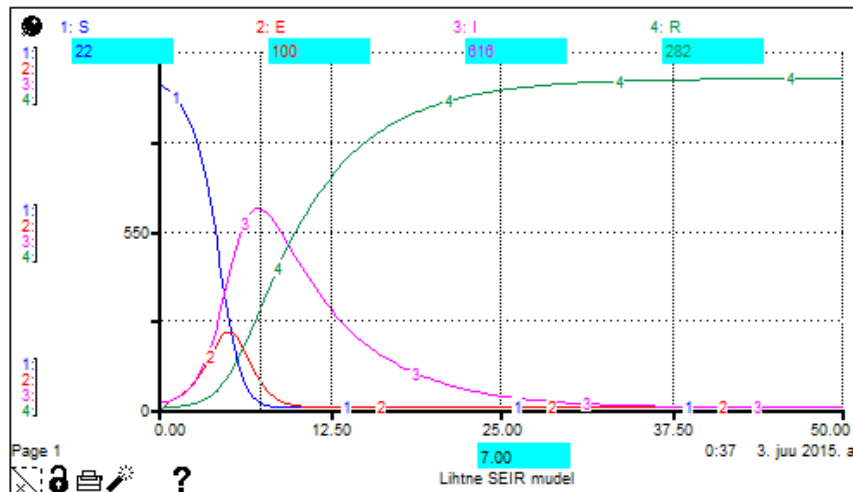
Võrrandites kasutatud tähistuste tähendused on välja toodud tabelis 1.1.

3.2 Lihtne epideemia model



Joonis 3.1: Lihtsa *SEIR* mudeli skeem.

Joonisel 3.1 kujutame diferentsiaalvõrranditele 3.1-3.4 vastavat *SEIR* mudelit. Olgu meil sarnaselt *SI* lihtsale epideemia mudelile, populatsioon, kus on 1020 liiget, kellest 20 on haigestunud (*S*) mingisse viirusesse ning ülejäänud 1000 on selle viiruse suhtes vastuvõtlikud (*I*). Määrame haiguse levitamiseks piisavaks kontaktimääraks $\beta = 0,002$. Olgu meil tegemist seesuguse viirusega, mille latentsusperiood kestab sama kaua kui peiteperiood, st isend muutub nakkusohtlikuks siis, kui haiguse sümptomid avalduvad. Määrame mudelis haiguse peiteperioodiks 1 päeva ning haiguse läbi põdemiseks kuluvaks ajaks 6 päeva.



Joonis 3.2: Lihtsa *SEIR* mudeli graafik.

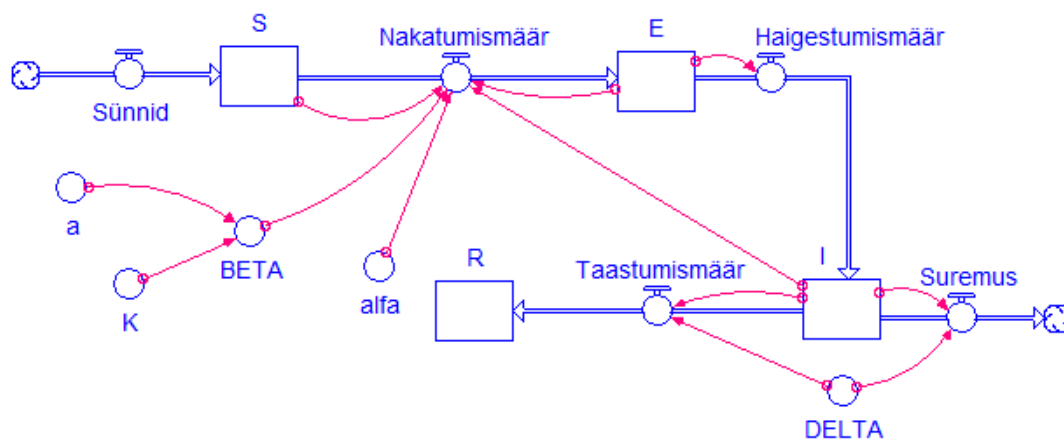
0:37 3. juu 2015. a.		Table 1 (Lihtne SEIR mudel)			
Päevad	S	E	I	R	
7,00	22,07	100,12	615,90	281,91	
7,25	15,27	81,89	615,27	307,57	
7,50	10,58	66,11	610,10	333,21	
7,75	7,35	52,81	601,21	358,63	
8,00	5,14	41,82	589,36	383,68	
8,25	3,63	32,88	575,26	408,24	
8,50	2,58	25,70	559,51	432,20	
8,75	1,86	20,00	542,62	455,52	
9,00	1,36	15,50	525,01	478,13	
9,25	1,00	11,98	507,01	500,00	
9,50	0,75	9,24	488,88	521,13	
9,75	0,58	7,11	470,82	541,50	

Tabel 3.1: Lihtsa $SEIR$ mudeli arvulised tulemused.

Jooniselt 3.2 võime näha, et selliste parameetrite korral levib haigus väga kiiresti ning ühel ajahetkel võib meil olla koguni 616 haiget, mis on ligikaudu 69% kogu populatsioonist. Tabelist 3.1 näeme, et ajahetkeks 9,25 on kõik peale ühe populatsiooni liikme haigusesse nakatunud, seega epideemia lõppeb. Tuletame meelde, et analoogilise SI mudeli korral oli epideemia lõpphetkeks ajahetk 5,32.

3.3 $SEIR$ mudeli arendus

Selles peatükis koostatud mudel põhineb raamatul “*Dynamic Modeling*” [3].



Joonis 3.3: Arendatud $SEIR$ mudeli skeem.

Algne, miljonist inimesest (100 ruutmiili kohta) koosnev populatsioon, ei ole nak-kushaigusele immuunne ning on seeläbi haigusele vastuvõtlik (S). Mudelis eelda-

me, et nakatumisest sümptomite avaldumiseni kulub 1 päev aga latentsusperioodi haigusel ei ole, st viiruse saanud isendid on koheselt võimelised seda teistele populatsiooni liikmetele edasi kandma. Seega

$$\text{Nakatummäär} = \beta(E + I)S,$$

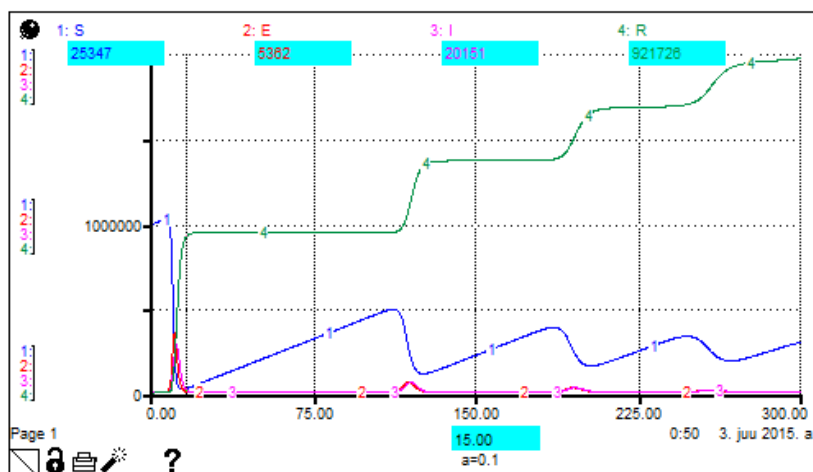
kus kontaktimäär β avaldub järgnevalt:

$$\beta = K = 0,000002.$$

Lisaks eeldame, et nakatunud inimesed haigestuvad nädalaks ning seejärel omandavad 90% neist immuunsuse ning ülejäänud 10% surevad. Mitteimmuunsete inimeste hulk kasvab iga nädalas 5000 inimese võrra. Joonisel 3.3 on toodud vastava mudeli skeem. Tähistame juhtimise “Sünnid” sümbooliga ξ , siis avalduvad mudelile vastavad diferentsiaalvõrrandid järgmiselt:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \xi - \beta [I(t) + E(t)] S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \beta [I(t) + E(t)] S(t) - E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= E(t) - (1 - \delta)I(t) - \delta I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \delta I(t).\end{aligned}$$

Joonisel 3.4 on näidatud mudelis olevate klasside suuruste muutumine läbi aja.



Joonis 3.4: Epideemia mudeli graafik.

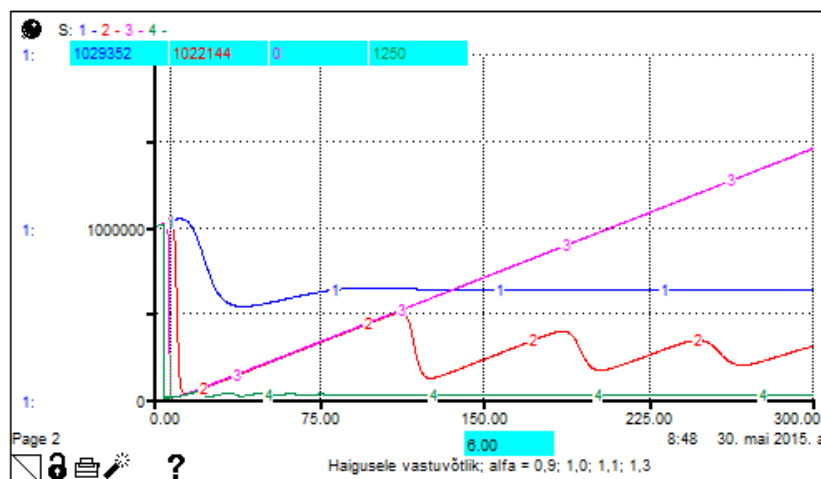
Arvestades, et tegu on väga lihtsa mudeliga, on tulemus huvitav (joonis 3.4). Esialgne epideemia puhang on kõige tõsisem, viieteistkümneks ajahetkeks on populatsiooni lisandunud läbi sündide 75000 inimest ning 921726 inimest, populatsiooni kogusuurusest 972586, on omandanud immuunsuse. Järgnevad epideemia puhangud on järjest regulaarsema sagedusega ning vähem tõsised, saavutades lõpuks stabiilse suurusega immuunse elanikkonna.

3.3.1 Nakatumismäär

Et epideemiad on erinevad ja ei käitu alati ühtemoodi, toome nakatumismäära avaldisse sisse astendaja α , järgmiselt:

$$\text{Nakatumismäär} = \beta(I + E)^\alpha S$$

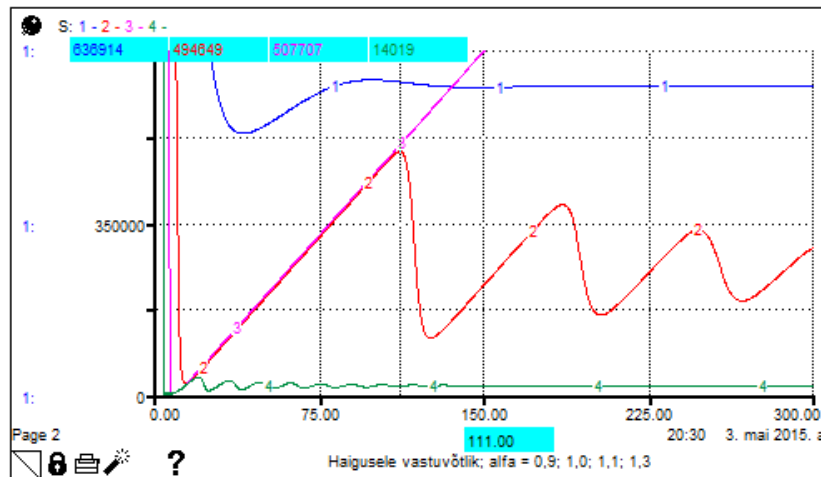
Analüüsime mudeli tundlikkust nakatumismäära suhtes, näiteks $\alpha = 0,9$; $\alpha = 1,1$; $\alpha = 1,3$. Oletatavasti, on juht $\alpha = 1,0$ kokkulangenud ajaloolise infoga. Kõige selgemalt paistab α (ning seeläbi ka nakatumismäära) mõju välja kui vaatleme haigusele vastuvõtlike inimeste arvu igal ajahetkel (joonised 3.5 ja 3.6).



Joonis 3.5: Haigusele vastuvõtlike inimeste arv.

Juhul $\alpha = 0,9$ toimub üks epideemia puhang ning mitteimmuunsete inimeste arv langeb selle käigus ligemale kaks korda, kuid saavutab seejärel stabiilse suuruse jäädes 610000 ja 650000 vahele. Juht $\alpha = 1$ on vaadeldavatest juhtudest ainuke, mil epideemia hooge on rohkem kui üks. Esimene neist on kõige tõsisem, tuues haigusele vastuvõtlike inimeste hulgas kaasa ligi 90 protsendilise languse, järgnevad on järjest vähem tõsised ning regulaarsema sagedusega. Juhul $\alpha = 1,1$ sureb haigus peale esimest epideemia puhangut välja ning seejärel kasvab mitteimmuunsete

inimeste arv igal ajasammul sündivuse võrra. Viimasel juhul ($\alpha = 1,3$) toimub taaskord vaid üks epideemia puhang, kuid haigus jääb populatsiooni püsima ning haigusele vastuvõtlike inimeste arv jääb edaspidi stabiilselt alla 20000.



Joonis 3.6: Joonise 3.5 suurendus.

3.3.2 Kontaktimäär

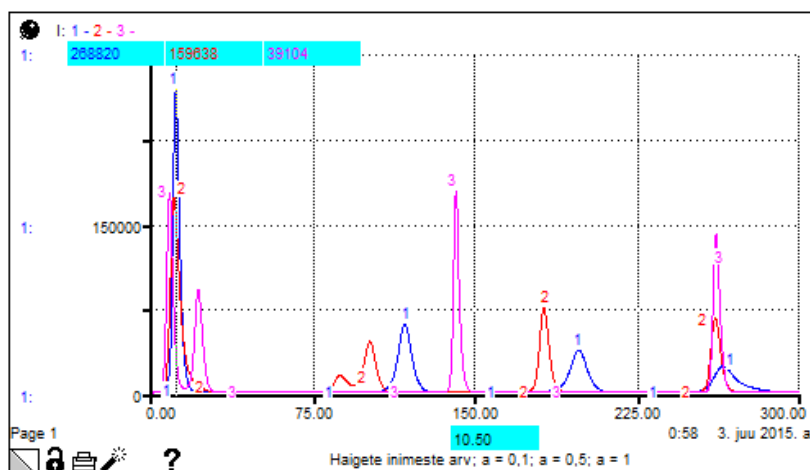
Järgnevalt läheme edasi juhuga $\alpha = 1,0$ ning vaatame, kui oluline on inimeste vaheline kontakt. Võtame selleks kontaktimäära avaldisse juurde abimuutuja a , selliselt, et:

$$\beta = aK(\cos(t/\pi)) + K,$$

kus

$$K = 0,000002.$$

Katsetame kolme erinevat a väärtust, $a = 0,1$; $a = 0,5$ ja $a = 1$ ning vaatleme millist mõju see haigestumisele avaldab. Jooniselt 3.7 võib näha, et juhul, kui $a = 0,1$ on esmane haiguspuhang kõige tõsisem, haigestunuid on ligi 270000 ning iga järgmine haiguspuhang toob esimesest enam kui neli korda vähem haigestunuid. Muutuja a väärtuse 0,5 korral on haigestumiste arv ligi 180000 ning kõigil järgnevatel puhangutel haigestub esimesega võrreldes vähemalt 2 korda vähem inimesi. Väärtusel $a = 1$ on kõigil haiguspuhangutel haigestunute arv ühtlasem ning epideemia puhangud korduvad harvemini.



Joonis 3.7: Kontaktimäärade tundlikus.

3.4 H1N1 ehk seagripi leviku mudel

H1N1 (tuntud ka kui “seagripp”) on gripihaigus, mille esimesed teadaolevad haigusjuhtumid leidsid aset Mehhikos ja Ameerika Ühendriikides 2009. aasta märtsis ja aprillis. Sellest ajast on haigus levinud inimeselt inimesele üle maailma. 2009. aasta juunis teatas Maailma Terviseorganisatsioon (*World Health Organization*), et pandeemia on käimas. [7]

Gripihooaja tulek muudab koolid ja teised asutused murelikuks, üritatakse leida võimalikult efektiivseid meetodeid, mis aitaksid pidurdada viiruse levikut. Kõik selles peatükis loodavad mudelid põhinevad simulatsioonil [7] ning nende eesmärgiks on aidata määrata erinevate metoodikate efektiivsust kõrgkooli tudengite populatsiooni näitel.

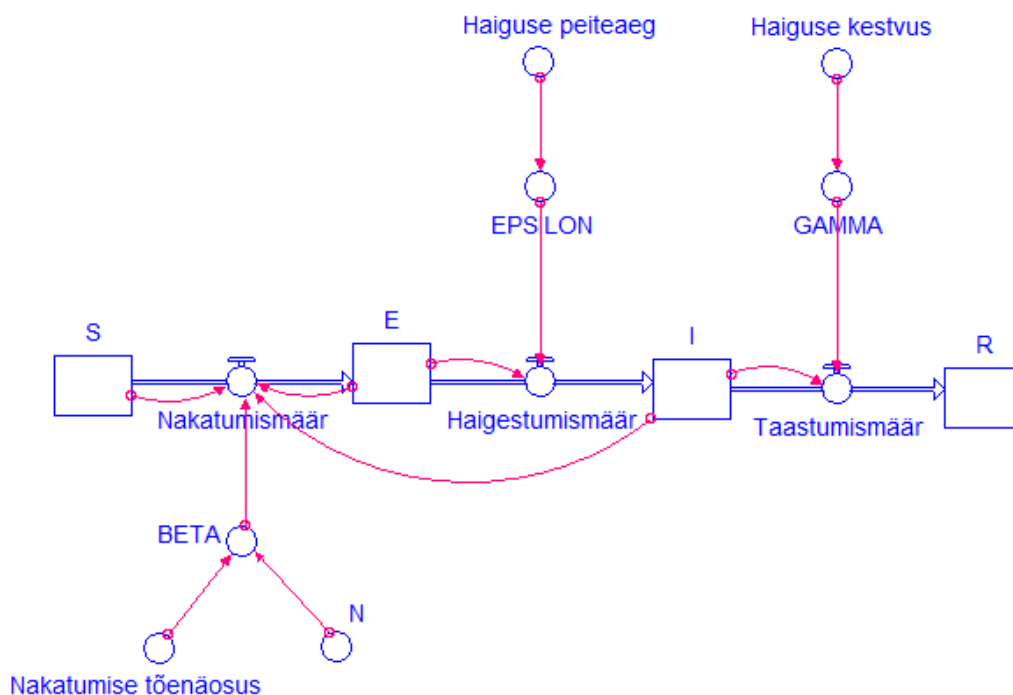
3.4.1 H1N1 leviku mudel

Olgu ülikoolis 1000 tudengit. Gripi hooaja alguses on 1 tudeng saanud H1N1 gripi viiruse, kuid sümptomid ei ole veel avaldunud. Algväärtuseks nakatunud (E) tudengitele on 1. Ülejäänud on terved ja moodustavad põhimuutuja vastuvõtlikud (S). Nakatunud tudengid liiguvad haiguse sümptomite ilmnemisel edasi põhimuutujasse haigestunud (I).

Haigestumise kiirus on määratud nakatunud tudengite arvu ja sümptomite avaldumise aja suhtega. H1N1 viiruse puhul kulub haigusega kokku puutumisest sümpto-

mite avaldumiseni tavaliselt 1 päev. Latentsusperioodi haigusel ei ole ehk nakkuse saanud isik muutub kohe nakkusohtlikuks.

Haigestunud (I) tudeng paraneb ajapikku ja liigub põhimuutujasse paranenud (R). Haigestunud tudengi paranemise kiirus avaldub haigestunud tudengite arvu ning haiguse kestvuse suhtena. Seagriippi haigestunud inimene on tavaliselt haige 5-7 päeva. Selles mudelis määrame haiguse läbipõdemiseks kuluva keskmise aja, 6 päeva.



Joonis 3.8: H1N1 mudeli skeem.

Tähistame juhtimismuutuja “Nakatamise tõenäosus” sümboliga τ siis haiguse levikuks piisav kontaktimäär avaldub seosega

$$\beta = \frac{\tau}{N-1}$$

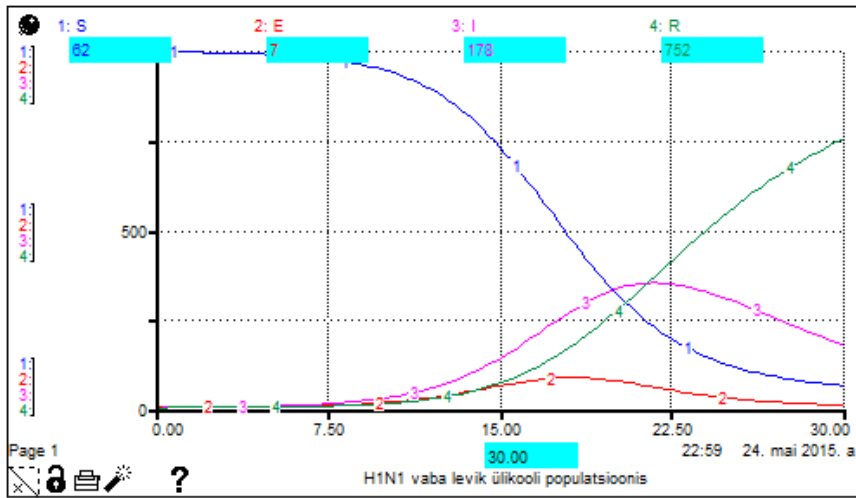
ning mudelile vastavad diferentsiaalvõrrandid avalduvad järgmiselt:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t) [E(t) + I(t)], \\ \frac{dE(t)}{dt} &= \beta S(t) [E(t) + I(t)] - E(t)\epsilon, \end{aligned}$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = E(t)\varepsilon - I\gamma,$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = I(t)\gamma.$$

Olgu mitteimmuunse ja nakkusohtliku isiku kokkupuutel toimuva nakatumise tõenäosus 0,5. Vaatleme millised muutused toimuvad ülikooli populatsioonis 30 päeva jooksul, kui haiguse leviku peatamiseks mingeid meetmeid ei rakendata.



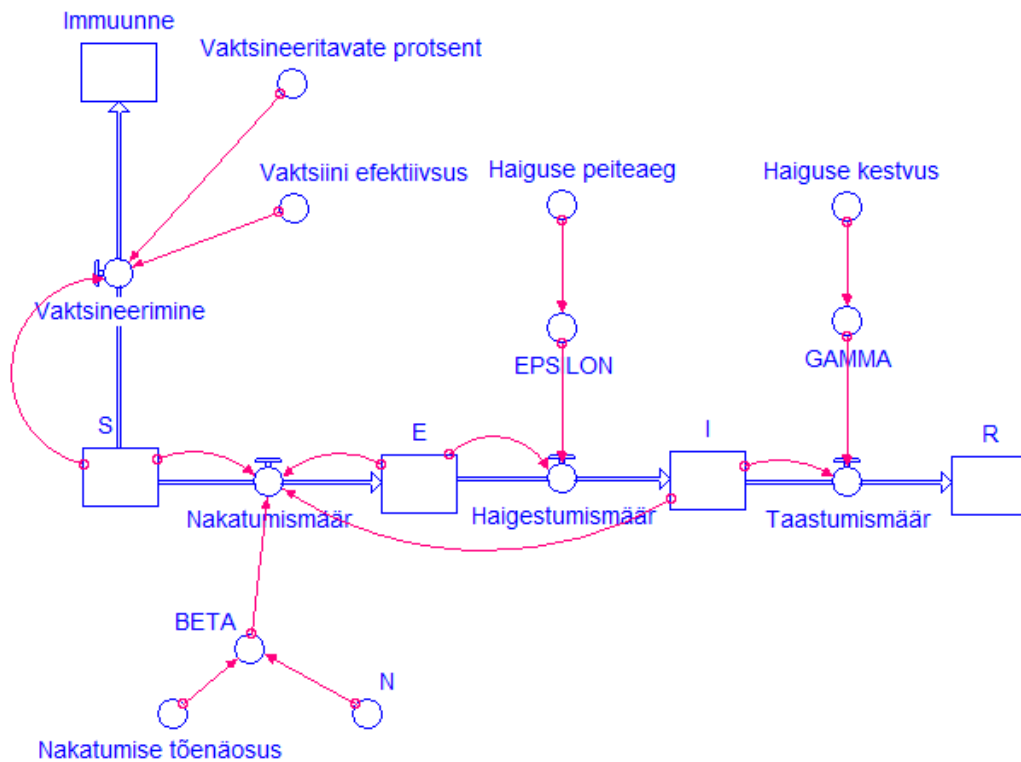
Joonis 3.9: H1N1 vaba levik ülikooli populatsioonis.

Jooniselt 3.9 on näha, et 30. päeva lõpuks on haiguse läbi põdenud 752 tudengit, 178 on haiged ning 7 on viiruse saanud, kuid sümptomid ei ole veel avaldunud. Esialgselt 999 tervest tudengist on järele jäänud kõigest 62, seega vaid 6,2% tudengitest on suutnud haigusest hoiduda ning 93,8% tudengitest on viirusesse nakatunud.

Tähele tuleks panna, et mudelis loetakse taastunuiks inimesi, kes on viiruse läbi põdenud, mis aga tegelikkuses ei tähenda, et inimene oleks lõplikult paranenud. H1N1 viiruse tüsistustena võib näiteks tekkida nii bakteriaalne kui ka viiruslik kopsupõletik, lastel võib viirusega kaasneda ka keskkõrvapõletik, põskkoopapõletik, dehüdratsioon. Gripi tüsistustena võivad esineda ka südamelihase põletik ning südamepauna põletik. Halvematel juhtudel võib H1N1 viirus lõppeda ka surmaga. [8]

3.4.2 Mudeli täiendus: Vaktsineerimine

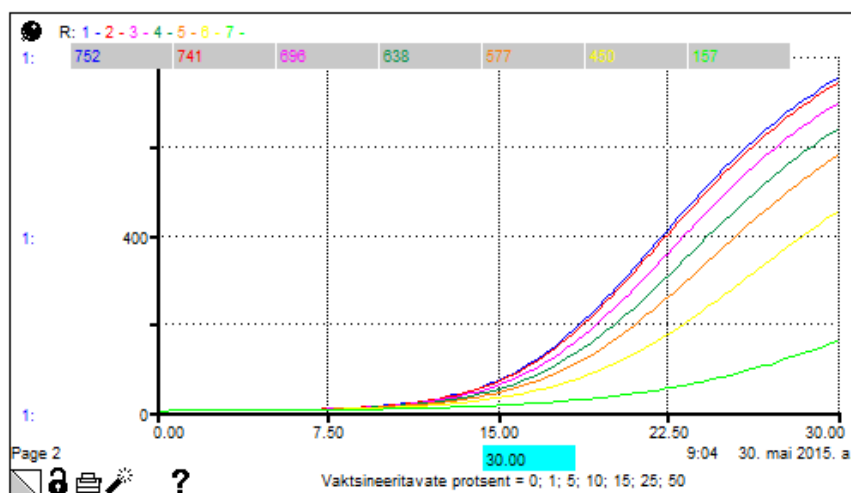
Lisame eelnenud mudelile vaktsineerimise (joonis 3.10). Lihtsuse mõttes on mudel loodud nii, et vaktsineerimine toimub vaid ajahetkel 0. Vaktsineerimise käigus põhimuutujasse immuunne liikuvate inimeste arv avaldub mitteimuunsete inimeste, vaktseeritavate protsendi ning vaktsiini efektiivsuse korrutisena.



Joonis 3.10: H1N1 mudeli skeem vaktsineerimisega.

Ravimiameti kodulehel on H1N1 vaktsiinide kohta kirjutatud nii: “Müügiloa saamiseks peab vaktsiin tekitama vähemalt 70% inimestest kaitsvad antikehad. Käesoleval ajal on efektiivsusuuringutest teada, et vaktsiin tekitab antikehade kaitsva sisalduse vähemalt 70%-l uuringus osalenud inimestest ja kehtivate kriteeriumite järgi võib vaktsiini tekitatud kaitset pidada piisavaks.” [9]. Seetõttu määrame oma mudelis vaktsiini efektiivsuseks 70% ning uurime, kuidas mõjutab viiruse levikut vaktsineeritavate inimeste protsent.

Joonisel 3.11 on kujutatud juhte, mil vaktsineeritavate inimeste protsent on 1, 5, 10, 15, 25 ja 50, võrdluse tarbeks on ka lisatud juht, mil inimesed ennast vaktsineerida ei lase ehk vaktsineeritavate protsent on 0.



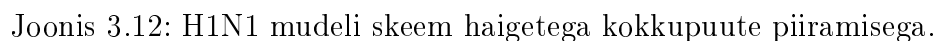
Joonis 3.11: Vaktsineerimise mõju H1N1 viiruse levikule.

Kui 1% populatsioonist laseb ennast vaktsineerida, on 30. päeva lõpuks haiguse läbipõdenute arv juba 11 inimese ehk 1,5% võrra väiksem kui juhul, mil vaktsineerimist ei toimu. Nagu näha, siis lisaks vaktsineeritutele endile mõjutab vaktsineerimine ka teisi populatsiooni liikmeid, sest kui inimene ei haigestu, siis ei levita ta ka haigust edasi. Suuremate vaktsineerimisprotsentide puhul on aga ka mõju tugevam. Näiteks 10, 15 ja 25 vaktsineerimisprotsendi puhul väheneb haiguse läbipõdenute arv vastavalt 15,2; 23,3 ja 40,2 protsendi võrra. Tähelepanuta ei tasuks jätta ka fakti, et joonisel 3.11 on vaktsiini efektiivsuseks valitud madalaim võimalik (70%), kõrgema efektiivsusega vaktsiinid toovad aga veel paremaid tulemusi.

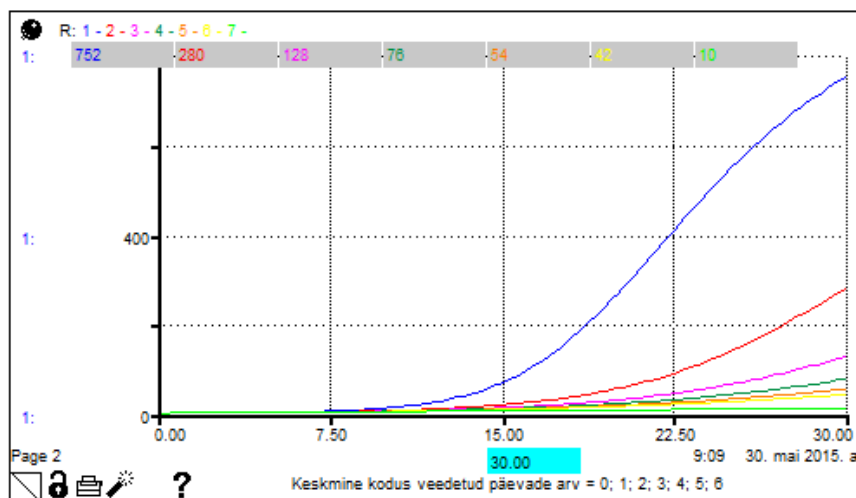
3.4.3 Mudeli täiendus: Kokkupuute piiramine

Teiseks oluliseks epideemia leviku piiramise meetodiks on haigete ja haigusele vastuvõtlike inimeste kokkupuute piiramine, mis toimub üpris loomulikult läbi haigestunute koju jäämise. Selle jaoks loome uue põhimuutuja, “Kodused” (joonis 3.12), mille algväärtus on 0. Sümptomite ilmnemisel läheb tudeng koju ehk siseneb põhimuutujasse “Kodused”, kui ta püsib kodus kogu haiguse vältel liigub ta edasi põhimuutujasse “R”, vastasel juhul aga naaseb haigena kooli.

Eeldame, et keskmiselt veedab iga haige ühe päeva enne koju minemist veel kaastudengite hulgas. Kui kodus veedetakse keskmiselt sama palju või enam päevi, kui on haiguse kestvus, siis haigena kooli naasmist ei toimu. Vastasel juhul avaldub haigena kooli naasnute arv kodus olevate tudengite arvu ning keskmise kodus veedetud päevade arvu suhtega. Kodus taastunud tudengite arv avaldub kodus olevate tudengite arvu ja haiguse kestvuse suhtena.

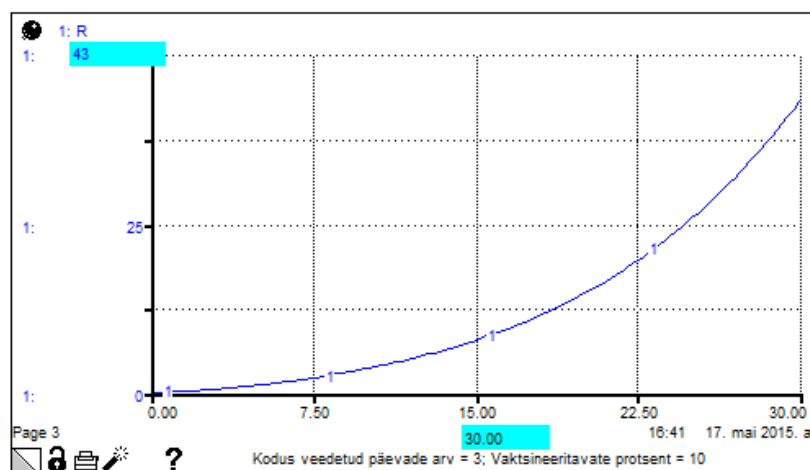


Jooniselt 3.13 võib näha, et kui iga haigestunud tudeng jääb haigestumise järgselt vähemalt üheks päevaks koju, langeb haiguse läbi põdenud tudengite arv drastiliselt. Kui kodus veedetakse keskmiselt ühe päeva, siis seeläbi on 30. päeva lõpuks haiguse läbipõdenute arv 280 ehk 472 inimese võrra väiksem, kui juhul, mil haigusele vaatamata koju ei jääda. Kui aga kodus veeta kogu haiguse kestvuse aeg ehk 6 päeva, siis on haiguse läbipõdenute arv 30. päeva lõpuks vaid 10, mis on 1% kogu populatsioonist.



Joonis 3.13: Haigetega kokkupuute piiramise mõju H1N1 viiruse levikule.

Veelgi paremad tulemused saame, kui kasutame mõlemat haiguse leviku pidurdamise meetodit korraga. Olgu näiteks keskmiseks kodus veedetud päevade arvaks 3 ning vaktsineeritavate inimeste protsent 10. Jooniselt 3.13 näeme, et kui haigestunud veedavad kodus keskmiselt 3 päeva, siis vaadeldava perioodi lõpuks on haiguse läbi põdenud 76 tudengit. Jooniselt 3.14 näeme, et kui 10% kooli populatsioonist laseks ennast vaktsineerida, siis seeläbi langeks haiguse läbipõdenute arv 43 peale, mis on ligikaudu 57% vähem kui ilma vaktsiiniga juhul.



Joonis 3.14: Vaktsineerimise ja isolatsiooni kombineerimine.

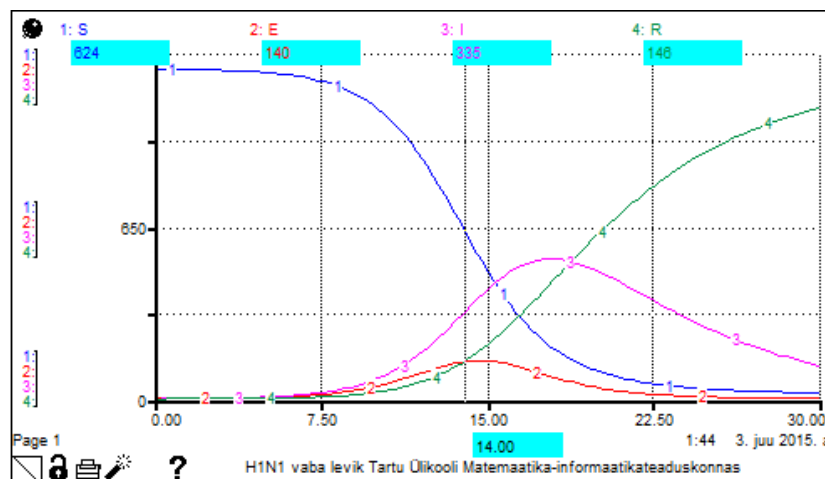
3.4.4 Tartu Ülikooli Matemaatika-informaatikateaduskonna näide

Vaatleme nüüd H1N1 levikut Tartu Ülikooli Matemaatika-informaatikateaduskonna populatsioonis. Seisuga 01.06.2015 on üliõpilaste arv teaduskonnas 1058 [10] ning 31.12.2014 seisuga on teaduskonnas 187 töötajat [11]. Eeldame, et töötajate arv ei ole poole aasta jooksul suuremaid muutuseid läbinud ning seeläbi on matemaatika-informaatikateaduskonna populatsioonis 1245 liiget.

Olgu meil olukord, kus üks isik on nakatunud H1N1 viirusesse, kuid sümptomid ei ole veel avaldunud. Mitteimmuunse isiku ning nakkusohtliku inimese kokkupuutel toimuva nakatumise tõenäosus on 0,5 ning seega on kontaktimäär

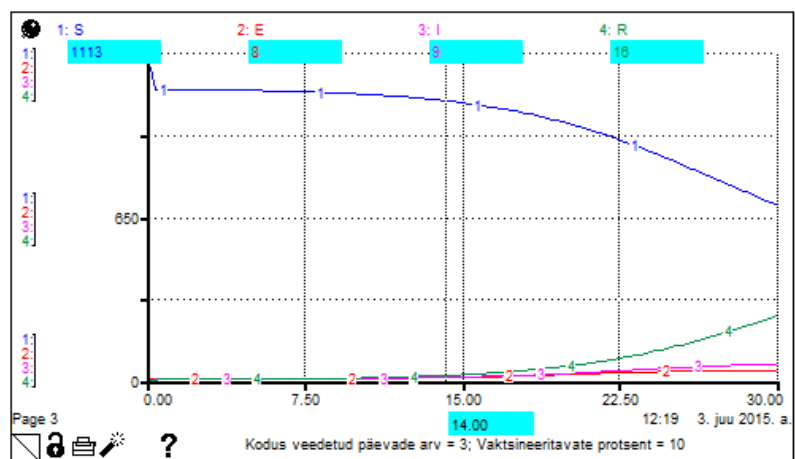
$$\beta = \frac{1}{2488}. \quad (3.5)$$

Kui teaduskonna populatsiooni hulgas vaktsineeritud ei ole ning haigestumise korral koju ei jääda, vaid käiakse ülikoolis edasi, siis on teise nädala lõpuks populatsioonis vaid 624 haigusele vastuvõtlikku liiget (joonis 3.15). Järelikult on praktiliselt pooled (621) inimesed teaduskonnast saanud viiruse.



Joonis 3.15: H1N1 vaba levik matemaatika-informaatikateaduskonnas.

Kui aga 10% teaduskonna inimestest laseksid ennast vaktsineerida ning iga haigestunu jääks sümptomite ilmnemisel keskmiselt kolmeks päevaks koju, siis jääb teise nädala lõpuks viirusest puutumata 1113 inimest (joonis 3.16). Järelikult saab viiruse vaid 33 teaduskonnas olevat inimest, mis on ligemale 3% kogu populatsioonist.



Joonis 3.16: H1N1 levik teaduskonnas vaktsineerimise ja isolatsiooni korral.

Kokkuvõte

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks oli esitada epideemia leviku modelleerimise põhitõed, leida meetodid ennustamiseks haiguse tulevast kulgu ning aru saada, kuidas on meil endil võimalik haiguse levikut kontrollida. Selle eesmärgi nimel kirjeldati stohhastiliste ja deterministlike mudelite erinevusi, tutvustati epidemioloogilisi klasse, neile vastavaid mudeleid ning modelleerimiseks vajalike konstante. Lisaks koostati modelleerimisprogrammiga Stella erinevaid SI ja $SEIR$ tüüpi mudeleid.

Konstantse suurusega populatsiooni SI mudeli diferentsiaalvõrrandite lahendamisel leiti valemid haigusele vastuvõtlike ja haigestunute arvude leidmiseks igal ajahetkel, defineeriti epideemia lõpp ning avaldati valem selle leidmiseks. Kahe nakkusliku populatsiooniga SI mudeli analüüsimisel sai kinnitust, et mudeli ja vaatlusandmete kokkulangevuse kontrollimine on väga oluline, sest ka väga väikesed parameetrite erinevused võivad määrata, kas haigus jääb populatsioonis püsima või mitte.

H1N1 viiruse ehk seagripi leviku mudeli juures analüüsiti vaktsineerimise ning haigestunute populatsioonist isoleerimise (haige isik peaks jääma koju) efektiivsust epideemia leviku pidurdamisel kõrgkooli populatsiooni näitel. Analüüsil selgus, et vaktsineerimine on lisaks vaktsineeritavale endale väga kasulik kogu populatsioonile: mida suurem on vaktsineeritavate protsent, seda vähem on populatsioonis haigusjuhtumeid. Lisaks selgus, et veelgi olulisem on, et viirusesse haigestunu ei käiks koolis edasi, vaid jääks koju, et vältida teiste tudengite nakatamist. Kuigi kõige parem on koju jääda kogu viiruse kestvuseks, avaldab ka ühepäevane kõrgkoolist eemal viibimine viiruse levikule tugevat pärssivat mõju.

Iseisva tööna on koostatud peatükid 2.2 ja 2.3 (lihtne SI ja $SEIR$ mudel), tehtud mudelite arendusi ning koostatud mudelitele vastavad diferentsiaalvõrrandid. Lisaks on iseseisvalt tehtud tundlikkuse analüüsi, analüüsitud ja võrreldud tulemusi.

Kirjandus

- [1] A.Viltrop, *Epidemioloogia käsiraamat: loengud ja ülesanded*, Halo, Tartu, 2004.
- [2] L. Bubniakova, *The mathematics of infectious diseases*, magistritöö, Bratislava, 2007, <http://diplomovka.sme.sk/zdroj/3138.pdf> (viimati vaadatud: 24.05.2015).
- [3] B. Hannon, M. Ruth, *Dynamic Modeling*, Springer-Verlag, New York, 1994.
- [4] Yongqing Yuan, *The Collision Regions Between Two Epidemic Models: SIR vs. SEIR*, Annandale-on-Hudson, New York, 2012, <http://math.bard.edu/student/pdfs/Yongqing-Yuan.pdf> (viimati vaadatud: 24.05.2015).
- [5] B. Hannon, M. Ruth, *Modeling Dynamic Biological Systems*, Springer International Publishing, Šveits, 2014.
- [6] N.T.J. Bailey, *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its applications*, second edition, Griffin, London, 1975.
- [7] *H1N1 Flu Outbreak*, <http://forio.com/simulate/netsim/h1n1/simulation/> (viimati vaadatud 27.04.2015).
- [8] *Gripi tüsistused*, <http://www.gripp.ee/gripi-tusistused> (viimati vaadatud: 24.05.2015).
- [9] *Korduma kippuvad küsimused pandeemilise gripi A(H1N1) vaktsiinide kohta*, <http://www.ravimiamet.ee/korduma-kippuvad-kusimused-pandeemilise-gripi-ah1n1-vaktsiinide-kohta> (viimati vaadatud: 24.05.2015).
- [10] E. Lasn, *Matemaatika-informaatikateaduskonna üliõpilaste arv*, <http://kodu.ut.ee/~elasn/AANN00.html> (viimati vaadatud: 03.06.2015).
- [11] *Matemaatika-informaatikateaduskonna töötajate arv*, http://www.ut.ee/sites/default/files/www_ut/ulikoolist/tootajatearr_taidetudametikohad_2014.pdf (viimati vaadatud: 03.06.2015).

Lisad

Lisa 1: Lihtsa *SI* mudeli programmikood Stellas

$$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } I = 20$$

INFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär} = \text{BETA} \cdot S \cdot I$$

$$S(t) = S(t - dt) + (- \text{Haigestumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } S = 1000$$

OUTFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär} = \text{BETA} \cdot S \cdot I$$

$$\text{BETA} = 0,002$$

Lisa 2: *SI* mudeli arenduse programmikood Stellas

$$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär1} - \text{Eemaldamine}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } I = 20$$

INFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär1} = \text{BETA1} \cdot S \cdot I$$

OUTFLOWS:

$$\text{Eemaldamine} = I$$

$$S(t) = S(t - dt) + (\text{Mitteimmuunsed immigrandid} - \text{Haigestumismäär1}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } S = 1000$$

INFLOWS:

$$\text{Mitteimmuunsed immigrandid} = 7$$

OUTFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär1} = \text{BETA1} \cdot S \cdot I$$

$$\text{BETA1} = 0,002$$

Lisa 3: Kahe populatsiooniga *SI* mudeli programmikood Stellas

$$I1(t) = I1(t - dt) + (\text{Haigestumismäär1} - \text{Suremus1} - \text{Taastumine1}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } I1 = 5$$

INFLOWS:


```

    Haigestumismäär1 = BETA1·S1·I1+BETA12·S1·I2
OUTFLOWS:
    Suremus1 = (1-Taastumismäär1)·I1
    Taastumine1 = Taastumismäär1·I1

I2(t) = I2(t - dt) + (Haigestumismäär2 - Suremus2 - Taastumine2)·dt
INIT I2 = 20
INFLOWS:
    Haigestumismäär2 = BETA2·S2·I2
OUTFLOWS:
    Suremus2 = (1-Taastumismäär2)·I2
    Taastumine2 = Taastumismäär2·I2

S1(t) = S1(t - dt) + (Mitteimmuunsed immigrandid1 - Haigestumismäär1)·dt
INIT S 1 = 1000
INFLOWS:
    Mitteimmuunsed immigrandid1 = 7
OUTFLOWS:
    Haigestumismäär1 = BETA1·S1·I1+BETA12·S1·I2

S2(t) = S2(t - dt) + (Mitteimmuunsed immigrandid2 - Haigestumismäär2)·dt
INIT S2 = 1000
INFLOWS:
    Mitteimmuunsed immigrandid2 = 10
OUTFLOWS:
    Haigestumismäär2 = BETA2·S2·I2

BETA1 = 0,008
BETA12 = 0,00015
BETA 2 = 0,003
Taastumismäär1 = 0,065
Taastumismäär2 = 0,2

```

Lisa 4: Lihtsa *SEIR* mudeli programmikood Stellas

```

E(t) = E(t - dt) + (Nakatumismäär - Haigestumismäär)·dt
INIT E = 0
INFLOWS:
    Nakatumismäär = BETA·S·I
OUTFLOWS:

```

Haigestumismäär = E·EPSILON

$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär} - \text{Taastumismäär}) \cdot dt$

INIT I = 20

INFLOWS:

Haigestumismäär = E·EPSILON

OUTFLOWS:

Taastumismäär = GAMMA·I

$R(t) = R(t - dt) + (\text{Taastumismäär}) \cdot dt$

INIT R = 0

INFLOWS:

Taastumismäär = GAMMA·I

$S(t) = S(t - dt) + (- \text{Nakatumismäär}) \cdot dt$

INIT S = 1000

OUTFLOWS:

Nakatumismäär = BETA·S·I

BETA = 0,002

EPSILON = 1/Haiguse peiteaeg

GAMMA = 1/Haiguse kestvus

Haiguse kestvus = 6

Haiguse peiteaeg = 1

Lisa 5: *SEIR* mudeli arenduse programmikood Stellas

$E(t) = E(t - dt) + (\text{Nakatumismäär} - \text{Haigestumismäär}) \cdot dt$

INIT E = 1

INFLOWS:

Nakatumismäär = (BETA ·(I + E)^α)·S

OUTFLOWS:

Haigestumismäär = E

$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär} - \text{Suremus} - \text{Taastumismäär}) \cdot dt$

INIT I = 0

INFLOWS:

Haigestumismäär = E

OUTFLOWS:

Suremus =(1-DELTA)·I

$$\text{Taastumismäär} = \text{DELTA} \cdot I$$

$$R(t) = R(t - dt) + (\text{Taastumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } R = 0$$

INFLOWS:

$$\text{Taastumismäär} = \text{DELTA} \cdot I$$

$$S(t) = S(t - dt) + (\text{Sünnid} - \text{Nakatumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } S = 1000000$$

INFLOWS:

$$\text{Sünnid} = 5000$$

OUTFLOWS:

$$\text{Nakatumismäär} = (\text{BETA} \cdot (I + E)^\alpha) \cdot S$$

$$a=0$$

$$\text{alfa} = 1$$

$$\text{BETA} = a \cdot K \cdot (\text{COS}(\text{TIME}/\text{PI})) + K$$

$$\text{DELTA} = 0,9$$

$$K = 0,000002 \{ 1/(\text{Nakkuvate} + \text{haigete inimeste hulk}) \cdot \text{mitteimmuunsed} \}$$

Lisa 6: H1N1 mudeli programmikood Stellas

$$E(t) = E(t) = E(t - dt) + (\text{Nakatumismäär} - \text{Haigestumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } E = 1$$

INFLOWS:

$$\text{Nakatumismäär} = \text{BETA} \cdot S \cdot (I + E)$$

OUTFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär} = E \cdot \text{EPSILON}$$

$$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär} - \text{Taastumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } I = 0$$

INFLOWS:

$$\text{Haigestumismäär} = E \cdot \text{EPSILON}$$

OUTFLOWS:

$$\text{Taastumismäär} = I \cdot \text{GAMMA}$$

$$R(t) = R(t - dt) + (\text{Taastumismäär}) \cdot dt$$

$$\text{INIT } R = 0$$

INFLOWS:

Taastumismäär = $I \cdot \text{GAMMA}$

$S(t) = S(t - dt) + (- \text{Nakatumismäär}) \cdot dt$

INIT $S = 999$

OUTFLOWS:

$\text{Nakatumismäär} = \text{BETA} \cdot S \cdot (I + E)$

$\text{BETA} = \text{Nakatumise tõenäosus} / (N - 1)$ $\text{EPSILON} = 1 / \text{Haiguse peiteaeg}$

$\text{GAMMA} = 1 / \text{Haiguse kestvus}$

$\text{Haiguse kestvus} = 6$

$\text{Haiguse peiteaeg} = 1$

$N = 1000$

$\text{Nakatumise tõenäosus} = 0,5$

Lisa 7: Täiendatud H1N1 mudeli programmikood Stellas

$E(t) = E(t) = E(t - dt) + (\text{Nakatumismäär} - \text{Haigestumismäär}) \cdot dt$

INIT $E = 1$

INFLOWS:

$\text{Nakatumismäär} = \text{BETA} \cdot S \cdot (I + E)$

OUTFLOWS:

$\text{Haigestumismäär} = E \cdot \text{EPSILON}$

$I(t) = I(t - dt) + (\text{Haigestumismäär} - \text{Taastumismäär} - \text{Kuju jäämine/kooli naasmine}) \cdot dt$

INIT $I = 0$

INFLOWS:

$\text{Haigestumismäär} = E \cdot \text{EPSILON}$

OUTFLOWS:

$\text{Taastumismäär} = I \cdot \text{GAMMA}$

$\text{Kuju jäämine/kooli naasmine} = \text{IF Keskmise kodus veedetud päevade arv} = 0$

THEN 0 ELSE $(I / \text{Keskmise kojumineku aeg}) \cdot \text{Haigena kooli naasmine}$

$\text{Immuunne}(t) = \text{Immuunne}(t - dt) + (\text{Vaktsineerimine}) \cdot dt$

INIT $\text{Immuunne} = 0$

INFLOWS:

$\text{Vaktsineerimine} = \text{PULSE}(S \cdot (\text{Vaktsineeritavate protsent} / 100) \cdot (\text{Vaktsiini efektiivsus} / 100), 0, 0)$

$\text{Kodused}(t) = \text{Kodused}(t - dt) + (\text{Kuju jäämine/kooli naasmine} - \text{Kodus taastumine}) \cdot dt$

INIT $\text{Kodused} = 0$

INFLOWS:

Koju jäämine/kooli naasmine = IF Keskmine kodus veedetud päevade arv=0
 THEN 0 ELSE(1/Keskmine kojumineku aeg)-Haigena kooli naasmine
 OUTFLOWS:

Kodus taastumine = Kodused/Haiguse kestvus

$R(t) = R(t - dt) + (Taastumismäär + Kodus\ taastumine) \cdot dt$

INIT R = 0

INFLOWS:

Taastumismäär = I·GAMMA

Kodus taastumine = Kodused/Haiguse kestvus

$S(t) = S(t - dt) + (- Nakatumine - Vaktsineerimine) \cdot dt$

INIT S = 999

OUTFLOWS:

Nakatumismäär = BETA·S·(I+E)

Vaktsineerimine = PULSE(S·(Vaktsineeritavate protsent/100)·(Vaktsiini efektiivsus/100),0,0)

BETA = Nakatumise tõenäosus/(N-1)

EPSILON = 1/Haiguse peiteaeg

GAMMA = 1/Haiguse kestvus

Haigena kooli naasmine = IF(Keskmine kodus veedetud päevade arv<Haiguse kestvus) THEN Kodused/MAX(0.001,Keskmine kodus veedetud päevade arv) ELSE 0

Haiguse kestvus = 6

Haiguse peiteaeg = 1

Keskmine kodus veedetud päevade arv = 3

Keskmine kojumineku aeg = 1

N = 1000

Nakatumise tõenäosus = 0,5

Vaktsiini efektiivsus = 70

Vaktsineeritavate protsent = 0

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Heleri Melsas (sünnikuupäev 17.07.1993),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose “Epidemia leviku matemaatilised mudelid”, mille juhendaja on Ella Puman,
 - (a) reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - (b) üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **04.06.2015**